

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINBEDINGTEN HYPOKALIÄMIE

Ein Beitrag zur Aufklärung postoperativer
Elektrolytstoffwechselstörungen nach Herz-
operationen mit extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

DIETER LIPPHARDT

aus Remscheid

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR INSULINBEDINGTEN HYPOKALIÄMIE

Ein Beitrag zur Aufklärung postoperativer
Elektrolytstoffwechselstörungen nach Herz-
operationen mit extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

DIETER LIPPHARDT

aus Remscheid

Marburg 1976

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 11.5.1976

gedruckt mit Genehmigung vom Fachbereich

Dekan: Prof. Dr.med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr.med. E. Struck

Correferent: Prof. Dr.med. F. Sebening

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
<u>1. EINLEITUNG</u>	
1.1. Allgemeine Einführung	1
1.2. Zur Problematik der Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine	1
1.3. Auswirkungen einer postoperativen Hypokaliämie	3
1.4. Problemstellung	4
 <u>2. METHODIK</u>	
2.1. Experimentelle Voraussetzungen	5
2.1.1. Tiermaterial	5
2.1.2. Versuchsgruppen	5
2.1.3. Narkose	7
2.1.4. Operationstechnik	7
2.1.5. Blutentnahmen	8
2.1.6. Gewebsentnahmen	9
2.2. Extrazelluläre Bestimmungen	10
2.2.1. Elektrolyte	10
2.2.2. Enzyme	11
2.2.3. Plasmaglukose	13
2.2.4. Harnstoff im Plasma	13
2.2.5. Plasmahämoglobin	14
2.2.6. Blutgase	14
2.2.7. Immunoreaktives Plasmainsulin	15
2.3. Intrazelluläre Bestimmungen	15
2.3.1. Gesamtwassergehalt im Gewebe	15
2.3.2. Elektrolyte im Gewebe	16
2.3.3. Kalium im Erythrozyten	19
2.3.4. Gesamtleberglukose	19
2.4. Statistische Berechnungen	20

	Seite
<u>3. ERGEBNISSE</u>	
3.1. Versuchsgruppe I	
Glukosebelastung	21
3.1.1. Messungen zum Kohlenhydrat-	
stoffwechsel	21
3.1.2. Messungen zum Elektrolyt-	
stoffwechsel	22
3.1.3. Verhalten von Blutgasen,	
Harnstoff und Enzymen	28
3.2. Versuchsgruppe II	
Glukosebelastung und Insulingabe	30
3.3. Versuchsgruppe III	
Glukosebelastung und temporäre	
Pankreashypoxie	38
3.4. Versuchsgruppe IV	
Mannitbelastung	48
3.5. Versuchsgruppe V	
Mannitbelastung und Insulingabe	54
 <u>4. DISKUSSION</u>	
4.1. Zu möglichen Ursachen einer post-	
operativen Hypokaliämie	62
4.2. Hyperinsulinämie bei HLM-Operationen	
und ihre Bedeutung für das Plasmakalium ..	64
4.3. Über die Auswirkungen einer	
Glukosebelastung	65
4.4. Bedeutung einer Pankreashypoxie für	
Insulin- und Elektrolytspiegel im Plasma..	66
4.5. Veränderungen der intrazellulären	
Elektrolytkonzentrationen während einer	
insulinbedingten Hypokaliämie	68
 <u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	 71
 <u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u>	 73

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeine Einführung

Mit dem ersten Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine beim Menschen im Jahre 1953 durch GIBBON (30) war ein wichtiger Schritt in der Entwicklung der modernen Herzchirurgie getan. Die Möglichkeit, mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation nun auch größere Eingriffe, die zwangsläufig längere Operationszeiten bedingen, am offenen Herz durchzuführen, ließ diese Methode für alle Herzchirurgen schnell zu einer unverzichtbaren Technik werden.

So offensichtlich und angesichts der fehlenden Alternative unbestreitbar die Vorzüge der Herz-Lungen-Maschine bei großen Herzoperationen sind, setzt sie sich dennoch in der Anwendung am Patienten durch zwar meist beherrschbare dennoch schädliche Nebenwirkungen gewisse Grenzen.

Um so mehr werden Wissenschaftler in Technik und klinischer wie experimenteller Medizin veranlaßt, sowohl zur stetigen Verbesserung der Mechanik als auch zur Aufklärung und Beeinflussung wichtiger pathophysiologischer und biochemischer Mechanismen beizutragen.

1.2. Zur Problematik der Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine

Zur Diskussion der bei Operationen mit extrakorporaler Zirkulation auftretenden Probleme sind inzwischen von vielen Arbeitsgruppen Beiträge erschienen, die zum Teil erhebliche Verbesserungen und Vereinfachungen des Systems zuließen.

So sind zum Beispiel in der Entwicklung geeigneter Pumpsysteme große Fortschritte getan (52), die die perfusionsbedingte Hämolyse (11) auf ein Mindestmaß reduzierten, ohne sie jedoch gänzlich ausschließen zu können.

Eine ausreichende Oxygenierung des Blutes zur Vermeidung einer während der Perfusion auftretenden metabolischen Azidose, die durch eine erwünschte Hypothermie ohnehin provoziert wird (51, 63), stellt trotz Verbesserungen der Oxygenatoren ein erhebliches Problem dar.

Sowohl die durch die mechanische Eiweißdenaturierung hervorgerufene Hypalbuminämie (75, 100), als auch die möglicherweise im Gefolge der allgemeinen Hypothermie auftretenden Stoffwechselentgleisungen (9, 56, 72) stellen höchste Anforderungen an die Therapie.

Die Frage nach dem am besten geeigneten Perfusionsmedium scheint bis heute ungeklärt. Nachdem allein schon die nicht mehr zu befriedigende Nachfrage nach Blutkonserven die Vollblutperfusion in den Hintergrund stellte, setzte sich immer mehr das von COOLEY (15), TREDE (98) und SCHAUDIG (75) propagierte System der Hämodilution durch.

Als Füllmedium werden verschiedenste Lösungen empfohlen, z.B. verschiedene Plasmaexpander (98), elektrolythaltige Perfusate (53), Ringer-Lactat (19), isotone Mannitlösung (92) oder 5%-ige Glukoselösung, die heute wohl vorzugsweise zur Blutverdünnung verwandt wird (2, 20, 54).

Gewiß sind alle diese Lösungen dem Vollblut hinsichtlich der Gefahr einer Hepatitisinfektion oder Unverträglichkeitsreaktionen überlegen, dennoch können sie unerwünscht die Stoffwechsellage zum Teil erheblich beeinflussen.

Es muß diskutiert werden, ob möglicherweise schon die Zusammensetzung des gewählten Verdünnungsmediums als ein ursächlicher Faktor für eine Reihe noch nicht völlig abgrenzbarer Metabolitverschiebungen in der Herzchirurgie in Betracht kommen kann. Neben Hypoproteinämie, Hormonkonzentrationsänderungen und Laktatanstieg ist vor allem die im Rahmen der Elektrolytverschiebungen von zahlreichen Autoren beschriebene postoperative Hypokaliämie (19, 32, 54, 89), deren gefährliche klinische Auswirkungen immer wieder zu

experimentellen Untersuchungen über den Kaliumhaushalt nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine Anlaß gab, ursächlich und in ihrer Beeinflußbarkeit nicht völlig abgeklärt.

1.3. Auswirkungen einer postoperativen Hypokaliämie

Angesichts der Vorschädigung des Herzens, der mit extrakorporaler Zirkulation operierten Patienten sowie der allgemeinen Belastung des Organismus durch Narkose und Trauma kann ein deutlicher extrazellulärer Kaliumverlust zu einer lebensbedrohlichen Krise führen (103). Das von BAN (5) während der ersten sechs postoperativen Stunden beobachtete Low Output-Syndrom stellt eine der gefürchtetsten Komplikationen nach Herzoperationen dar und kann wahrscheinlich in einzelnen Fällen der Hypokaliämie zugeschrieben werden (8). Wir verstehen darunter einen Symptomenkomplex, der gekennzeichnet ist durch niedrigen Blutdruck, vermindertes Herzminutenvolumen und Oligurie (51).

Andere von zahlreichen Autoren beschriebene Komplikationen einer Hypokaliämie erklären sich aus der physiologischen Bedeutung des Kations für Erregungsbildung und Erregungsleitung. So müssen elektrokardiographische Veränderungen (24), postoperative Arrhythmien (26, 51), ventriculäre und auriculäre Extrasystolen (66, 79), gegebenenfalls auch Vorhofflimmern (79) in enger Verknüpfung zum extrazellulären Kaliummangel gesehen werden. TAGGART (97) weist in diesem Zusammenhang auf eine gleichsinnige Veränderung des intrazellulären Kaliumgehaltes im Herzmuskel hin, die letztlich für die Erregungsanomalien verantwortlich gemacht werden soll (21).

Aus der Beteiligung des Kaliums als Katalysator beim Auf- und Abbau energiereicher Phosphate erklärt sich bei Kalium-

mangelzuständen eine negative inotrope Wirkung auf den Herzmuskel (79), aus der sich eine deutliche Leistungsminderung ergibt. Schließlich erhöht eine Hypokaliämie die Toxizität der herzwirksamen Glykoside (49, 95), unter deren Einfluß dann eine besondere Neigung für Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen besteht (79).

1.4. Problemstellung

In der vorgelegten experimentellen Untersuchung am Schwein soll der Frage nach der Ursache und Beeinflußbarkeit der Hypokaliämie bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation nachgegangen werden. Im einzelnen soll zu folgenden Problemen Stellung genommen werden:

1. Einfluß verschiedener Perfusionsmedien auf den Elektrolythaushalt durch eine den Verhältnissen bei extrakorporaler Zirkulation entsprechende Blutverdünnung bzw. Metabolitbelastung.
2. Bedeutung des Insulins als mögliche ursächliche Komponente für eine frühpostoperative Hypokaliämie.
3. Experimentelles Modell und Auswirkungen einer perfusionsentsprechenden Splanchnicusminderdurchblutung auf den Elektrolythaushalt unter besonderer Berücksichtigung des Kaliums.
4. Durch Messung der Kaliumkonzentrationen in verschiedenen Geweben sollen mögliche Verteilungsänderungen des Kaliums erfaßt werden.

2. METHODIK

2.1. Experimentelle Voraussetzungen

Versuche an lebenden Tieren erfordern von allen Beteiligten Sachkenntnis und verpflichten sie zu sorgfältiger und verantwortungsvoller Arbeit.

Es wurde darauf geachtet, die Ausgangssituation für jeden Versuch möglichst konstant zu halten, soweit das bei einer schon physiologisch unterschiedlichen Stoffwechsellage der Versuchstiere möglich ist.

2.1.1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an Hausschweinen durchgeführt, da diese den Menschen in wesentlichen Parametern vergleichbar sind (25).

Die für unsere Versuche ausgewählten 38 Schweine verschiedenen Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 28 und 32 kg entstammten alle der gleichen Aufzucht. Um mögliche Auswirkungen des Transportstress' auf die blutchemischen Untersuchungen zu vermeiden, wurden die Tiere zwischen zwei und acht Tagen vor dem Versuchstag angeliefert. In den letzten 24 Stunden vor der Operation blieben die Tiere nüchtern.

2.1.2. Versuchsgruppen

Die in der Einleitung dargelegte Problemstellung erforderte für die experimentellen Untersuchungen die Aufteilung des Tiermaterials in verschiedene Versuchskollektive (Abb. 1). Der Einfluß der hohen Glukosekonzentrationen, die bei der Verwendung von isotoner Glukoselösung als Füllmedium der Herz-Lungen-Maschine üblich sind, wird in der Gruppe I untersucht. Wir infundierten in Form einer 20%-igen Lösung innerhalb von 5 Minuten 70 g/m^2 Körperoberfläche Glu-

kose; das entspricht bei einem 30 kg schweren Schwein etwa 350 ml der verwendeten Zuckerlösung. Dieser Gruppe steht die Gruppe V gegenüber, in der durch eine Infusion entsprechender Volumina 20 %-iger Mannitlösung (Osmofundin^R) Verhältnisse geschaffen wurden, die denen vergleichbar sind, wie sie beim Menschen am Ende des extrakorporalen Kreislaufs gefunden werden, wenn dieses Substrat als isotonische Lösung zur Hämodilution verwandt wurde.

GRUPPE

1. (N : 7)	GLUKOSE	_____
2. (N : 11)	GLUKOSE +	INSULIN _____
3. (N : 10)	GLUKOSE +	PANKREASISCHÄMIE _____
4. (N : 5)		INSULIN + MANNIT
5. (N : 5)	_____	MANNIT

Abb. 1: Versuchsgruppen und Anzahl der Versuchstiere

In den Gruppen II und IV sollten Aussagen über den Elektrolytstoffwechsel gemacht werden, wenn zusätzlich zu den in Gruppen I und V verwendeten Infusionen durch intravenöse Injektionen Insulinkonzentrationen im Serum geschaffen wurden, wie sie STRUCK u.a. (91) beim Menschen nach extrakorporaler Zirkulation gemessen hatten.

Wir applizierten bis zu Konzentrationen von 500 μ E/ml extrazellulärer Flüssigkeit Alt-Insulin S (Hoechst). Da die extrazelluläre Flüssigkeit etwa 20% des Körpergewichts ausmacht, injizierten wir bei einem 30 kg schweren Schwein mit einer Tuberkulinspritze exakt 3 IE Alt-Insulin i.v. . In einem weiteren Kollektiv, Gruppe III, sollte geklärt werden, inwieweit eine temporäre und partielle Pankreasischämie entsprechend einer während der extrakorporalen Zirkulation protrahiert auftretenden Splanchnikusminderdurchblutung (27) für Elektrolytstörungen verantwortlich gemacht werden kann.

2.1.3. Narkose

Zur Praemedikation der Schweine verwendeten wir 1 ml Valium 10 (Roche). Die Narkose wurde mit 30 bis 35 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium (Nembutal^R) i.v. eingeleitet und durch eine möglichst geringe Erhaltungsdosis - gewöhnlich reichten schon 2 ml/h - aufrecht-erhalten.

Alle 38 Schweine wurden tracheotomiert und anschließend mit einem Sauerstoff-Luftgemisch (60/40) bei einem Druck von 18 bis 22 cm Wassersäule - je nach Gewicht der Tiere - kontrolliert beatmet.

2.1.4 Operationstechnik

Nach dem operativen Freilegen der Jugularvenen wurde je ein Cavakatheter, links für die Infusionen und rechts zur Blutentnahme, in die Venen installiert. Bei allen Schweinen wurde für Gewebsentnahmen eine mediane Laparatomie unter sorgfältiger Blutstillung angelegt. In der Versuchsgruppe, in der eine Pankreasischämie erzeugt werden sollte, wurden notwendigerweise sowohl die kleineren Gefäße zum Pankreas unterbunden, als auch die großen arteriellen Zuflüsse aufgesucht, angeschlossen und schließlich durch Gefäßklemmen gedrosselt. Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Aufsuchen und Anschlingen der Arteria gastroduodenalis, durch deren Drosselung das Versorgungsgebiet der Arteria pancreaticoduodenalis superior erfaßt wurde. Feinere Gefäße zum Duodenum wurden durchtrennt, der Ductus pancreaticus und die große Pankreasvene blieben unversehrt. Die Arteria pancreaticoduodenalis inferior, ein zumeist schwach ausgebildeter Ast der Arteria mesenterica superior, drosselten wir im Bereich der caudalen Pankreaskopfbegrenzung. Anschließend lösen des Pankreas zum Milzlager nach Durchtrennung aller kleinen Gefäße, schließlich Anschlingung und Drosselung der Arteria lienalis im mittleren Anteil des Pankreasschwanzes. Eine arterielle Teilversorgung des Pankreas über ein Bündel kleinerer Gefäße von der großen Kurvatur des Magens aus wurde durch Abklemmung der entsprechenden großen Gefäße ebenfalls ausgeschlossen.

Es sei an dieser Stelle betont, daß auf Grund der vielfältigen arteriellen Anastomosen, die wegen der schwierigen topographischen Verhältnisse des Pankreas beim Schwein nie vollständig unterbunden werden konnten - eine mechanische Traumatisierung sollte möglichst vermieden werden - eine Anoxie des Organes nicht zu erreichen war. Deshalb ist es sicher exakter, von einer Pankreashypoxie zu sprechen.

2.1.5. Blutentnahmen

Das Blut wurde über den in der rechten Jugularvene liegenden Katheter entnommen. Die ersten 5 bis 10 ml wurden jeweils verworfen. Sofern das Blut nicht direkt in ein mit Ca-Heparinat ¹⁾ trocken präpariertes Zentrifugenröhrchen abtropfen konnte, mußte es durch vorsichtige Aspiration in Ein-

¹⁾ Der Firma Hoffmann La Roche danke ich für die kostenfreie Zusendung des Ca-Heparinats

wegspritzen gewonnen werden. Wir verwendeten die trocken heparinisierten Röhrchen, um eine Blutverdünnung zu vermeiden. Von einer Stammlösung, die 600 mg Ca-Heparinat pro 1000 ml Aqua bidest. enthielt, pipettierten wir 0,5 ml in jedes Röhrchen und ließen diesen Ansatz über Nacht im Trockenschrank bei 50 °C eintrocknen. Die Heparinkonzentration betrug schließlich 0,3 mg/10 ml Blut in jedem Zentrifugenröhrchen.

Bei 3000 U/min wurde das Blut 10 Minuten zentrifugiert und dann unverzüglich das Plasma vom Sediment abpipettiert und bei -20 °C bis zur Analyse eingefroren.

Die erste Blutprobe wurde möglichst kurz nach Einlegen des Venenkatheters entnommen, jedoch immer erst nach einer etwa notwendigen Stabilisierung der Blutgase. Die weiteren Abnahmen folgten in den Versuchsgruppen I, II, IV und V direkt im Anschluß an die Infusion und in der Gruppe III nach der Pankreashypoxie in 15-minütigen Intervallen über zwei Stunden. In der Gruppe III wurden zusätzlich vier Proben jeweils zu Beginn und Ende der Hypoxie sowie vor und nach der Infusion abgenommen.

2.1.6. Gewebsentnahmen

Für vergleichende intrazelluläre Elektrolytbestimmungen in Leber-, Muskel- und Darmgewebe entnahmen wir Proben dieser Gewebe von etwa 100 mg vor der Infusion bzw. vor der experimentellen Pankreashypoxie. Die Muskelproben stammten aus frisch angelegten Schnitten in den M.sternocleidomastoideus, M.rectus abdominis und M.adduktor magnus. Aus dem Dick- bzw. Dünndarm kamen in der Regel zwei, aus der Leber drei Proben zur Auswertung. Zum Zeitpunkt der erwarteten optimalen Änderung der Elektrolytstoffwechsellaage - etwa eine Stunde nach der Infusion bzw. Pankreashypoxie - wiederholten wir die Gewebsentnahmen.

Alle Gewebsstücke wurden unmittelbar nach der Entnahme mit natriumfreiem Filterpapier Nr. 589 der Fa. Schleicher + Schüll abgetupft, etwa vorhandene Fett- und Fascienstreifen entfernt und dann in flüssigen Stickstoff tiefgefroren und so in über 12 Stunden bei 110°C getrocknete und gewogene 20 ml Duranglas-Veraschungskölbchen überführt.

Lediglich in der Gruppe II wurden zusätzlich noch kleinere Fettproben von ca. 50 mg aus dem Unterhautfettgewebe und dem Mesenterialfettgewebe entnommen, um nach Feuchtveraschung intrazelluläre Kaliumbestimmungen durchzuführen.

2.2. Extrazelluläre Bestimmungen

2.2.1. Elektrolyte

Die Bestimmungen erfolgten flammenphotometrisch nach HERMANN und ALKEMADE (37) mit einem Phonometer Eppendorf der Firma Netheler und Hinz.

Wird eine verschiedene Metallkationen enthaltende wässrige Lösung in eine nicht leuchtende Flamme versprüht, so entstehen für bestimmte Metalle entsprechend der freiwerdenden Energie Lichtemissionen genau definierter Wellenlängen. Die Intensität der Emission einer Wellenlänge ist der Konzentration des entsprechenden Metalls in der Analysenlösung proportional. Photometrisch wird aus dem resultierenden Emissionsspektrum mit Hilfe von Filtern, die jeweils nur eine gewünschte Wellenlänge durchlassen, selektiv für jedes zu analysierende Metall die ihm entsprechende Emissionsintensität gemessen. Verglichen mit einem Standard kann aus der Leuchtdichte auf die Konzentration des Metalls in der Analysenlösung geschlossen werden.

2.2.1.1. Plasmakalium

Der Bestimmungsvorgang richtet sich im wesentlichen nach der Bedienungsvorschrift der Firma Netheler und Hinz. Das Gerät wird mit einer Standardlösung der Firma

Eppendorf geeicht, wobei der Nullpunkt mit Aqua bidest. eingestellt wird. Zerstäubt man das Plasma in einer Verdünnung von 1:20 in die Propanflamme, kann die Kaliumkonzentration bei Messung mit 767 nm direkt am Gerät abgelesen werden. Zur Auswertung kam jeweils nach Doppelbestimmung der errechnete Mittelwert. Nach jeder Probe wurden Nullpunkt und Eichpunkt mit Aqua bidest. bzw. Standardlösung überprüft.

2.2.1.2. Plasmanatrium

Maßgebend für den Bestimmungsvorgang war wiederum die Bedienungsvorschrift der Firma Netheler und Hinz. Entsprechend der höheren extrazellulären Natriumkonzentrationen stellten wir eine Plasmaverdünnung von 1:200 her. Nach Eichung des Gerätes konnte bei 589 nm die gemessene Natriumkonzentration direkt abgelesen werden. Auch hier kamen nach Doppelbestimmungen nur Mittelwerte zur Auswertung.

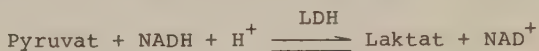
2.2.2. Enzyme

2.2.2.1. Glutamat-Dehydrogenase GLDH

Für die Bestimmung dieses Zellenzyms benutzten wir die Testkombination Nr. 15995 der Firma Boehringer/Mannheim. Der Test bedient sich der Methode von SCHMIDT (76), nach der in Abhängigkeit von der Enzymaktivität die Umwandlung von α -Ketoglutarat in L-Glutamat durch Verbrauch des reduzierten Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid ermöglicht wird. Die Abnahme von NADH in der Reaktion wird photometrisch durch eine Änderung der Extinktion erfaßt und dient zur Berechnung der Enzymaktivität.

2.2.2.2. Lactat-Dehydrogenase LDH

Die Enzymkonzentration kann nach WROBLEWSKI und LaDUE (104) dadurch bestimmt werden, daß die Geschwindigkeit der Abnahme von NADH bei der Reaktion



gemessen wird. Für den Test benutzten wir die Analysenlösungen aus der Testkombination Nr. 15977 der Firma Boehringer/Mannheim.

2.2.2.3. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT

Dieses vor allem in Herz und Leber vorkommende Enzym katalysiert die Umwandlung von L-Aspartat mit α -Ketoglutarat in Oxalacetat und L-Glutamat. Nach dem Prinzip der Methode von Karmen u.a. (40) wird das entstehende Oxalacetat in einer Indikatorreaktion mit reduziertem Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid und Malatdehydrogenase vollständig in L-Malat überführt. Aus der bei 366 nm photometrisch gemessenen Konzentrationsabnahme des NADH in der Zeit läßt sich die Enzymaktivität berechnen. Benutzt wurde die Testkombination Nr. 15971 der Firma Boehringer/Mannheim.

2.2.2.4. Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT

Nach Eingabe der Reaktionskomponenten der Firma Boehringer/Mannheim - Testkombination Nr. 15978 - in den Test in Anlehnung an die Methode von WROBLEWSKI (105) reagiert das aus L-Alanin und α -Ketoglutarat in Abhängigkeit der GPT-Konzentration entsprechende Pyruvat direkt weiter zu L-Laktat. Für diese LDH-abhängige Reaktion wird NADH verbraucht, wobei die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme ein Maß für die vorhandene GPT-Aktivität ist.

2.2.2.5. Sorbit-Dehydrogenase SDH

Die von GERLACH und SCHÜRMEYER (29) angegebene Methode wurde ebenfalls unter Anwendung der Testvorschrift der Firma Boehringer/Mannheim Nr. 15960 ausgeführt. Das Enzym katalysiert folgende Reaktionen:



Bei Verwendung von D-Fructose als Substrat wird die Abnahme der NADH-Extinktion bei 366 nm gemessen und dient als Maß für die Enzymaktivität.

2.2.3. Plasmaglukose

Zur Anwendung kam die GOD-Perid-Methode nach WERNER u.a. (102), die sich eng an die von KESTON (43) beschriebene Methode anlehnt, jedoch als Chromogen 2.2.-Azino-di-(3-äthylbenzthiazolon)-6-sulfonat (ABTS) wegen der höheren Affinität zu Wasserstoffperoxid benutzt. Bei der Oxydation von Glukose entsteht Glukonsäure und Wasserstoffperoxid, das in einer Indikatorreaktion durch Peroxidase zersetzt wird, so daß der freigesetzte Sauerstoff das ABTS zu einem Farbstoff oxydiert, dessen Farbintensität der Glukosekonzentration entspricht. Wir bestimmten die Glukose unter Beachtung der Testvorschrift der Firma Boehringer/Mannheim und verwendeten deren Testkombination Nr. 15754.

2.2.4. Harnstoff im Plasma

In Anlehnung an die Methode von FAWCETT und SCOTT (22) stellt die Fa. Boehringer/Mannheim eine Testkombination Nr. 15954 her. Nachdem aus Harnstoff durch enzymatische Spaltung mit Urease Ammoniak gebildet wird, reagiert dieses über mehrere Stufen mit Natriumhypochlorit und Phenol-Nitroprussid-Natrium zu dem blauen Farbstoff Indophenol, dessen Farbintensität der Harnstoffkonzentration proportional ist und bei Hg 546 nm gemessen wird.

2.2.5. Plasmahämoglobin

Eine nach der Methode von HUNTER u.a. (39) modifizierte Testvorschrift wurde zur photometrischen Bestimmung des Plasmahämoglobins mit dem Beckmann-Gitter-Spektralphotometer IR 7 der Firma Beckmann-Instruments/München verwandt. In einem durch Natronlauge alkalischem Milieu wird Hämoglobin durch Na-Dithionit in ein stabiles Oxyhämoglobin überführt. Das Hämochromogen hat ein Absorptionsmaximum bei 560 nm und ein Absorptionsminimum bei 580 nm. Die Hämoglobinkonzentration in mg% ergibt sich nach folgender Beziehung:

$$C_{\text{Plasma-Hb}} = (E_{560 \text{ nm}} - E_{580 \text{ nm}}) \cdot 259$$

Der Test wurde angesetzt mit:

Plasma	1 ml
NaOH 10%-ig	3 ml
Na-Dithionit	Spatelspitze

Die Konzentration des Plasmahämoglobins wurde nur in der Versuchsgruppe III gemessen.

2.2.6. Blutgase

Untersucht wurde Vollblut, das in heparinisierten 2 ml Spritzen über einen Cavakatheter anaerob entnommen wurde. Nach der Methode von ASTRUP (4) werden Potentialdifferenzen mittels einer Glaselektrode gemessen und zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration verwandt. Bei Benutzung des Nomograms von SIGGAARD-ANDERSON und ENGEL (82) lassen sich Aussagen über CO_2 -Druck, Standardbikarbonat und Basenüberschuß machen, wenn neben dem aktuellen pH-Wert auch die H^+ -Ionen-Konzentration des mit zwei verschiedenen CO_2 -Gemischen (4% und 8%) äquilibrierten Blutes gemessen wird. Für die Blutgasanalysen benutzten wir die von der Firma Radiometer/Kopenhagen hergestellte Astrup-Mikroausrüstung Typ AME I.

2.2.7. Immunoreaktives Plasmainsulin IRI

Bis zur Durchführung der nach HALES und RANDLE (35) modifizierten Doppelantikörpermethode wurde das Plasma bei -15° bis -20°C tiefgefroren aufbewahrt, ohne daß eine Konzentrationsverminderung des Insulins zu befürchten war (60). Bei der radioimmunologischen Bestimmung wird das Analysenserum mit ^{131}J -markiertem Insulin und Anti-Insulinserum vom Meerschweinchen inkubiert. Das zu bestimmende immunoreaktive Insulin (IRI) wird in einer Gleichgewichtsreaktion mit dem ^{131}J -markierten Insulin kompetetiv von den Insulinantikörpern gebunden, ohne daß es zu einer Ausfällung kommt. Um nun den radioaktiven Komplex von dem freien markierten Insulin quantitativ zu trennen, wird das antikörpergebundene ^{131}J -Insulin durch einen zweiten, gegen die insulinbindenden Globuline gerichteten Antikörper präzipitiert. Wir verwendeten ein Anti-Meerschweinchen-Gammaglobulin-Kaninchenserum. Aus der Radioaktivität des Präzipitats kann direkt auf die Insulinkonzentration im Plasma geschlossen werden.¹⁾

2.3. Intrazelluläre Bestimmungen

2.3.1. Gesamtwassergehalt im Gewebe

Im unmittelbaren Anschluß an die im Abschnitt 2.1.6. geschilderten Gewebsentnahmen und Überführung in getrocknete und gewogene 20 ml-Duranglas-Veraschungskölbchen wurde das Feuchtgewicht der Proben bestimmt. Nach Trocknung der Proben im Wärmeschrank bei 110°C über 12 bis 15 Stunden konnte aus

1) Die Insulin-Bestimmungen wurden an der Med.-Klinik der Technischen Universität München durchgeführt. Für die gewährte Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. P. Bottermann.

der Differenz von Feuchtgewicht und des nun bestimmten Trockengewichts der Wassergehalt in Prozent des Feuchtgewichts nach der Formel

$$\% \text{ Wassergehalt} = \frac{(\text{Feuchtgew.} - \text{Trockenge.})}{\text{Feuchtgewicht}} \cdot 100$$

berechnet werden. In Vorversuchen wurde gezeigt, daß vollständige Trocknung - ersichtlich an der Gewichtskonstanten - bei Leber- und Darmgewebe bereits nach 3 bis 5 Stunden, bei Muskelgewebe nach 5 bis 7 Stunden und bei dem in der Gruppe II untersuchten Fettgewebe unterschiedlich nach 8 bis 15 Stunden erreicht war. Um sicher zu sein, daß keine Fremdfuchtigkeit - sei es Verdunstungsniederschlag oder Schweißsekretion - als Fehlerquelle mit in die Berechnung einging, wurden die Veraschungskölbchen vor ihrer Trocknung bis zur Bestimmung des Trockengewichts nur mit Zwirnhandschuhen angefaßt und außerhalb des Trockenschrankes verschlossen im Exikator aufbewahrt.

2.3.2. Elektrolyte im Gewebe

Die Gewebskationen Natrium und Kalium wurden in einem grundsätzlich an die Methode von BURCK (12) angelehnten Verfahren nach MENDLER (61) durch Feuchtveraschung und flammenphotometrischer Messung bestimmt.

2.3.2.1. Feuchte Veraschung

Da die Gewebeproben bereits direkt nach ihrer Entnahme in die Veraschungskölbchen überführt wurden, konnte auf die ungenauere quantitative Überführung in die Kölbchen nach der Methode von BURCK (12) bzw. STAIB (85) verzichtet werden.

In die Kölbchen werden 0,5 ml konzentrierte Schwefelsäure ($d = 1,84$) pipettiert. Auf einem Veraschungsgestell mit Leuchtgasbrennern - Modell Hecht der Firma Bender + Hobein/München - können gleichzeitig sechs Proben verascht werden.

Bei kleiner Flamme lösen sich die Gewebstückchen in etwa 10 Minuten auf. Nach Abkühlung unter 50°C werden 3 Tropfen H_2O_2 als Perhydrol p.a. der Firma Merck - kühl und lichtgeschützt aufbewahrt - in die Lösung zugegeben und dieses Gemisch erneut 10 Minuten erhitzt. Dieses Verfahren wird solange wiederholt, bis die Flüssigkeit wasserklar ist. In der Regel war das schon nach zweimaliger Zugabe von Perhydrol erreicht. Werden die Kölbchen nun mit Aqua bidest. bis zur 20 ml-Eichmarke aufgefüllt, kann die Lösung direkt flammenphotometrisch auf den Gehalt von Na^+ und K^+ untersucht werden.

Lediglich bei den Fettgewebsproben konnten trotz Verwendung kleinerer Portionen von ca. 50 mg auch mit 1 ml konz. Schwefelsäure, sowie mehreren Veraschungszyklen nur in Ausnahmefällen befriedigende Ergebnisse (wasserklare Flüssigkeit) erreicht werden.

2.3.2.2. Eichung des Flammenphotometers und Messung der Na^+ - und K^+ -Konzentration

Zur Messung wurde das Flammenphotometer Eppendorf der Fa. Netheler und Hinz benutzt. Die zur Eichung des Gerätes benutzte Standardlösung wurde aus einer von MENDLER (61) angegebenen Stammlösung hergestellt, die je 5 mVal/l Na^+ und K^+ enthält, das entspricht einem Gehalt von 292,2 mg/l NaCl und 372,8 mg/l KCl. 10 ml dieser Stammlösung wurden mit 2,5 ml konz. Schwefelsäure ($d = 1,84$) und Aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt und als Eichlösung sowohl bei der Na^+ - als auch bei der K^+ -Bestimmung verwendet. Zur Untersuchung der veraschten Fettgewebsproben wurde die Eichlösung mit 5,0 ml konz. Schwefelsäure, im übrigen wie oben beschrieben hergestellt. Die Schwefelsäure wird nach STAIB (85) deshalb der Eichlösung zugegeben, um die gleiche Säurekonzentration wie in der Meßlösung zu erhalten.

Eine differente Säurekonzentration in der Analysen- und Standardlösung bedingt über verschiedene Viskosität und

Oberflächenspannung auch unterschiedliche Zerstäubungseigenschaften im Flammenphotometer Eppendorf, was eine Fehlmessung der Elektrolyte zur Folge hätte.

Eingestellt wird das Gerät mit dem Standard bei Natriumbestimmung auf 100 Skalenteile, bei Kaliumbestimmung auf 6 Skalenteile. Die Analysenlösung wird in die Propangasflamme zerstäubt und Natrium bei 589 nm, Kalium bei 767 nm gemessen. Abwechselnd nach jeder Probe wird einmal mit Aqua bidest. die Nulleinstellung bzw. mit der Standardlösung der Eichpunkt kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert.

Voraussetzung für reproduzierbare Ergebnisse ist allerdings, daß die verwendete Analysenlösung absolut wasserklar ist, da schon geringe Verunreinigungen - wie dies bei den veraschten Fettgewebssproben fast immer der Fall war - zu falsch hohen und bei Doppelbestimmungen zu erheblich schwankenden Meßergebnissen führen.

2.3.2.3. Berechnung der Natrium- und Kaliumkonzentrationen

Aus der Tatsache, daß die Meßskala des Eppendorf-Flammenphotometers auf Elektrolytkonzentrationen im Blutplasma ausgerichtet ist, ergibt sich die Notwendigkeit, die abgelesenen relativen Werte entsprechend der Eichung auf absolute Konzentrationen umzurechnen.

Für die Na^+ -Konzentration ergibt sich bei einer Einstellung des Eichpunktes auf 100 Skalenteile - dies entspricht der Natriumkonzentration von 0,5 mVal/l in der Standardlösung - bezogen auf 1 kg Feuchtgewicht folgende Gleichung:

$$\text{Na}^+ \text{-Konz.} \left[\frac{\text{mVal}}{\text{kg}_{\text{FG}}} \right] = \frac{\text{Emission (Skt)}}{\text{Einwage (mg)}} \cdot 100$$

Die Kaliumkonzentration berechnet sich bezogen auf 1 kg Feuchtgewicht bei einer Einstellung des Eichpunktes auf

6 Skalenteile - entsprechend der Standard-K⁺-Konzentration von 0,5 mVal/l - nach folgender Gleichung:

$$K^{+}\text{-Konz.} \cdot \left[\frac{\text{mVal}}{\text{kg}_{\text{FG}}} \right] = \frac{\text{Emission(Skt)}}{\text{Einwage(mg)}} \cdot \frac{10^4}{6}$$

2.3.3. Kalium im Erythrozyten

Zur Analyse wurden 1 ml Erythrozytenbrei verwendet, nachdem auch die Trennschicht zwischen Sediment und Plasma sorgfältig abgehoben war. Nach der von RIEKER (71) beschriebenen Methode hämolysierten wir die Erythrozyten in 50 ml-Meßkolben mit Aqua bidest. . Bevor die K⁺-Konzentration am Eppendorf-Flammenphotometer mit dem handelsüblichen Standard der Firma Netheler + Hinz bestimmt wurde, mußte nach kräftigem Schütteln der Lösung eine weitere 20-fache Verdünnung hergestellt werden. Die auf der Skala abgelesenen Werte entsprachen der realen K⁺-Konzentration pro Liter, wenn sie mit dem Faktor 50 multipliziert wurden. Auch hier kamen nur die Mittelwerte aus jeweils zwei Einzelbestimmungen zur Auswertung.

2.3.4. Gesamt-Leberglukose

Aus einer Probe von etwa 100 mg Lebergewebe, das bis zur Aufarbeitung tiefgefroren aufbewahrt wurde, bestimmten wir nach STRUCK (87) das Leberglykogen als Leberglukose, wobei wir den extrazellulären Anteil miterfaßten. Aufgeschlossen wurde das Gewebe durch Pottern mit dem Zellhomogenisator der Firma Color Messtechnik/Lorch. Nach anschließender 30-minütiger saurer Hydrolyse (74) im kochenden Wasserbad hatten die Analysenansätze die Konzentration einer 5 n-Schwefelsäure. Mit einer 10 n-Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator wurde der pH so eingestellt, daß der Überstand nach Zentrifugation in den Glukoseoxidase-Test der Firma Boehringer/Mannheim eingebracht werden konnte.

Bestimmt wurde die Gesamtleberglukose aus Proben, die gleichzeitig mit Gewebeproben zur intrazellulären Elektrolytbestimmung entnommen wurden.

2.4. Statistische Berechnung

Alle erhobenen chemischen und physikalischen Daten wurden zur definitiven Bewertung auf Datenträger übertragen und im Rechenzentrum der Universität Marburg mit dem dort vorliegenden Programm "Stichprobenvergleiche anhand verschiedener Tests (SAVM, MR 4.6.13) einer statistischen Analyse unterzogen. ¹⁾

Da bei den Versuchstieren während der Versuchsdauer jeweils mehrere Daten erhoben wurden, und eventuell auftretende Unterschiede statistisch abzusichern waren, wurde der t-Test für abhängige Stichproben angewandt (73), nachdem zuvor geprüft wurde, ob sich die Differenzen der zusammengehörenden Meßwerte normalverteilen.

¹⁾ Für die freundliche Untersützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dipl.psych. W. Merschmann.

3. ERGEBNISSE

3.1. Versuchsgruppe I; Glukosebelastung

Die Ergebnisse dieses Versuchskollektivs sollen gewissermaßen als Grundgrößen gewertet werden, um im Vergleich zu diesen Werten über die Wirkung abweichender Parameter in den anderen Versuchsgruppen differenzierte Aussagen machen zu können.

3.1.1. Messungen zum Kohlehydratstoffwechsel

- Blutzucker - Plasmainsulin - Leberglukose -

Unmittelbar nach der Infusion einer 20%-igen Glukoselösung konnten wir Plasmaglukosewerte von $1159,7 \text{ mg}\%$ $\pm 206,3 \text{ mg}\%$ messen. Bereits innerhalb der ersten halben Stunde sank diese Konzentration um beinahe 50% ab. Nach der Beobachtungszeit von zwei Stunden war der Ausgangswert von $119,0 \text{ mg}\%$ $\pm 34,0 \text{ mg}\%$ jedoch noch nicht wieder ganz erreicht.

Entsprechend der erzeugten Hyperglykämie steigt das immuno-reaktive Plasmainsulin von einem mittleren Ausgangswert von $20,72 \pm 8,34 \text{ mU/ml}$ auf höchste Werte von $83,00 \pm 32,69 \text{ mU/ml}$ nicht wesentlich verzögert nach dem Glukosereiz an, ohne sich dann merklich bis zum Ende der Beobachtungszeit zu normalisieren. Die Beziehung zwischen einer extremen Hyperglykämie und dem Ausmaß der dadurch bedingten Hyperinsulinämie soll in der Abb. 2 gezeigt werden.

Ein Anstieg der Gesamtleberglukose gemessen etwa eine Stunde nach der Glukoseinfusion konnte statistisch nicht verifiziert werden. Im Mittel stieg sie bei den sieben Versuchen jedoch von $1,73 \pm 1,27 \text{ mg/100mg}$ auf $2,40 \pm 1,52 \text{ mg/100mg}$ an.

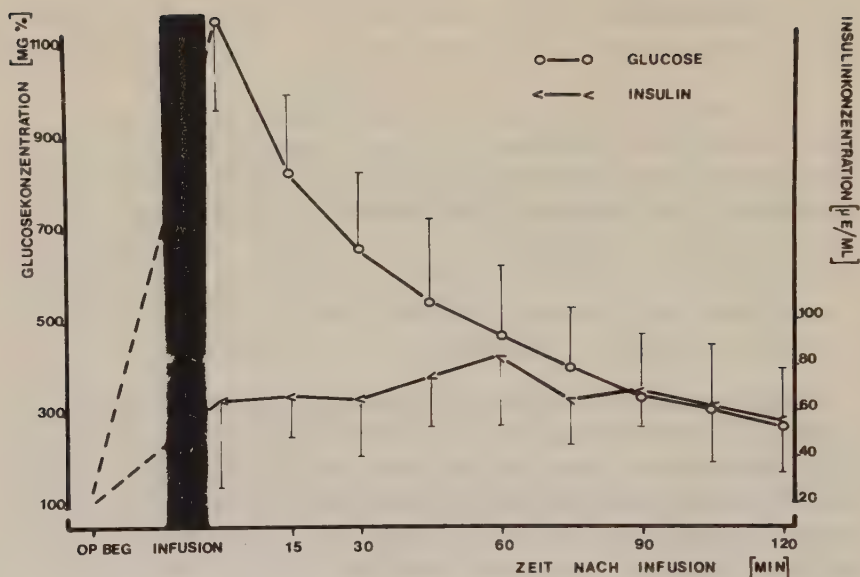


Abb. 2: Glukose- und Insulinkonzentrationen (Mittelwerte und Standardabweichungen) im Schweineplasma nach einer 20%-igen Glukoseinfusion (70 g Glukose/m² Körperoberfläche)

3.1.2. Messungen zum Elektrolytstoffwechsel

Die bei den extrazellulär gemessenen Kationen Na⁺ und K⁺ auftretenden Veränderungen sind lediglich für Na⁺ statistisch zu sichern. Wir beobachteten einen Konzentrationsabfall von $133,4 \pm 4,85$ mVal/l auf $127,7 \pm 4,38$ mVal/l unmittelbar nach der Infusion. Bezogen auf den Ausgangswert ist die Erniedrigung des extrazellulären Na⁺ noch nach einer 3/4 Stunde mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

Dem gegenüber steht ein nur geringer Abfall des Plasma- K^+ um nicht mehr als ca. 4% des Ausgangswertes nach der Blutverdünnung durch die Infusion. Insgesamt lagen alle gemessenen K^+ -Werte annähernd im Streubereich des Ausgangswertes (Abb. 3).

Intrazellulär können wir im Zuge unserer Messungen keine statistisch zu sichernden Abweichungen nachweisen. Sowohl das Erythrozyten- K^+ (Abb. 3) als auch die in der Leber, dem Muskel, Dünn- und Dickdarm gemessenen Na^+ - und K^+ -Konzentrationen zeigten keine auffälligen Veränderungen (Tab. 1, 2, 3, 4).

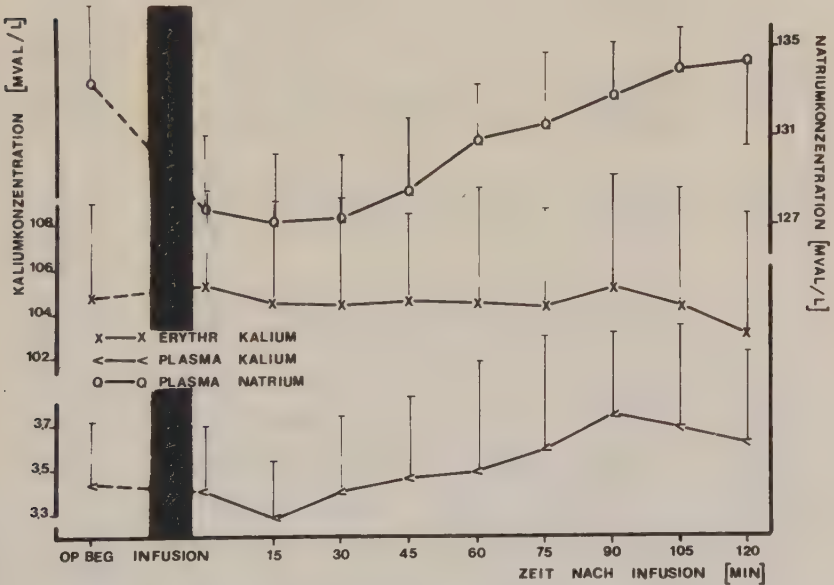


Abb. 3: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Schweine-Plasma sowie K^+ im Erythrozyten (Mittelwerte und Standardabweichungen) nach einer Glukosebelastung

L E B E R

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	40,32 ±1,72	37,78 ±1,86	93,27 ±2,17	93,38 ±2,50	72,15 ±2,09	73,67 ±1,03
2.	36,06 ±0,98	38,83 ±1,25	92,83 ±3,68	97,55 ±1,42	73,28 ±0,50	74,61 ±1,74
3.	35,74 ±0,97	36,25 ±0,37	87,61 ±1,73	85,83 ±4,31	72,49 ±1,68	71,51 ±2,11
4.	35,78 ±1,78	37,21 ±0,77	90,50 ±1,41	93,08 ±2,23	70,05 ±1,91	71,09 ±0,03
5.	40,16 ±0,95	41,16 ±1,49	81,99 ±0,23	76,99 ±3,30	74,28 ±1,52	73,26 ±0,34
6.	37,55 ±1,95	37,83 ±0,62	85,91 ±5,77	89,50 ±2,31	73,60 ±0,88	71,38 ±1,59
7.	38,38 ±0,95	36,33 ±1,07	89,16 ±2,26	83,71 ±3,93	72,13 ±1,03	71,36 ±1,75
$\bar{x}$	37,71	37,91	90,04	88,57	72,56	72,40
s_x	1,98	1,69	5,35	6,95	1,36	1,41
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 1: Na^+ - und K^+ -Konzentration im Lebergewebe ausgedrückt in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte mit Standardabweichungen von drei Abnahmen jeweils vor und 1 Std. nach der Glukoseinfusion. Der Wassergehalt der Proben ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwerte, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant)

M U S K E L

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	33,94 ±1,64	31,52 ±1,99	107,56 ±5,49	108,83 ±2,08	77,02 ±2,66	76,33 ±1,99
2.	32,77 ±2,28	32,20 ±1,97	103,99 ±2,92	106,16 ±4,71	76,80 ±1,25	76,73 ±2,09
3.	30,27 ±2,26	32,45 ±1,36	99,91 ±2,00	98,83 ±2,78	75,35 ±1,01	76,23 ±0,61
4.	33,40 ±2,24	31,88 ±1,52	104,99 ±3,63	106,77 ±4,30	76,56 ±1,22	77,35 ±1,03
5.	32,08 ±1,69	31,38 ±1,55	112,66 ±6,16	112,27 ±1,68	77,35 ±2,75	75,32 ±0,72
6.	31,91 ±3,35	30,84 ±2,52	108,36 ±5,38	108,77 ±0,47	78,12 ±1,99	76,00 ±1,96
7.	32,59 ±1,71	34,59 ±2,23	107,02 ±6,68	110,76 ±4,37	76,81 ±0,53	76,94 ±1,38
$\bar{x}$	32,42	32,12	106,36	107,48	76,85	76,36
s_x	1,18	1,21	3,97	4,36	0,83	0,65
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 2: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Muskelgewebe ausgedrückt in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte mit Standardabweichungen von drei Abnahmen jeweils vor und 1 Stunde nach der Glukoseinfusion. Der Wassergehalt der Proben ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant)^x

D Ü N N D A R M

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	51,41	52,23	93,00	91,83	82,03	80,15
2.	46,05	49,29	89,83	85,00	75,83	78,32
3.	47,45	49,97	85,50	83,83	76,02	78,91
4.	48,45	43,65	96,83	100,66	74,82	76,60
5.	54,77	49,70	92,16	93,83	81,67	82,32
6.	53,06 ±0,35	59,36 ±2,30	89,16 ±1,88	88,16 ±0,79	81,55 ±1,83	80,13 ±0,48
7.	55,77 ±0,26	51,09 ±0,95	91,41 ±1,29	82,83 ±0,46	78,78 ±0,17	80,03 ±2,43
$\bar{x}$	50,99	50,75	91,12	89,95	78,67	79,49
s_x	3,76	4,67	3,52	6,40	3,10	1,80
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 3: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dünndarmgewebe ausgedrückt in mVal/kg Feuchtgewicht, Einzelwerte bzw. Mittelwerte mit Standardabweichungen von zwei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Glukoseinfusion. Der Wassergehalt der Proben ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikat)^x

D I C K D A R M

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	62,81	64,94	66,00	56,50	80,48	80,87
2.	58,69	62,78	72,67	72,50	79,10	80,53
3.	58,67	63,72	64,33	67,33	75,45	74,50
4.	69,60	70,94	64,66	63,65	78,60	78,70
5.	63,77	60,27	69,33	65,33	79,90	81,48
6.	58,21	60,98	72,16	73,16	78,63	77,59
7.	67,79	64,15	76,33	69,00	78,20	75,95
$\bar{x}$	62,74	63,96	69,35	66,78	78,62	78,51
s_x	4,6	3,5	4,5	5,7	1,6	2,6
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 4: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dickdarmgewebe ausgedrückt in mVal/kg Feuchtgewicht, jeweils vor und 1 Stunde nach der Glukoseinfusion. Der Wassergehalt der Proben ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwerte, s_x = Standardabweichungen, n.s. = nicht signifikant)

Weder die absoluten K^+ -Werte, noch die ermittelten prozentualen Abweichungen der K^+ -Konzentrationen im Gewebe - die bei den zum Teil erheblichen Schwankungen der Ausgangswerte der verschiedenen Versuchstiere ein anschaulicheres Bild vermitteln - lassen einen Anstieg oder Abfall erkennen (Abb. 6).

3.1.3. Verhalten von Blutgasen, Harnstoff und Enzymen

Der pH-Wert, das Standard-Bicarbonat und der CO_2 -Partialdruck im Blut wurden weitestgehend konstant gehalten, um störende Einflüsse von dieser Seite auf den Elektrolytstoffwechsel möglichst auszuschließen. Anfänglich bestand häufig eine Neigung zu einer respiratorischen Azidose, die nicht immer spontan metabolisch kompensiert wurde, so daß Natriumbicarbonat zugeführt werden mußte. In späteren Versuchsstadien war es manchmal notwendig, durch Drosselung der Atemfrequenz eine respiratorische Alkalose zu vermeiden. Die errechneten Mittelwerte aus den - unter den genannten Maßnahmen - gemessenen absoluten Werten ergeben sich für diese Gruppe aus Tab. 5.

Messgröße	OP- beginn	vor der Infusion	Minuten nach der Infusion		
			15	45	75
ph	7,39	7,40	7,42	7,41	7,42
	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$
St.Bi.	28,41	29,17	26,40	26,65	25,85
	$\pm 2,25$	$\pm 3,07$	$\pm 3,24$	$\pm 2,07$	$\pm 3,15$
pCO_2	46,35	45,14	41,57	43,71	40,30
	$\pm 6,10$	$\pm 4,06$	$\pm 6,52$	$\pm 4,89$	$\pm 6,13$

Tab. 5: Blutgase in der Gruppe I als Mittelwerte und Standardabweichungen bei sieben Versuchstieren

Die für die Enzyme erhobenen Befunde zeigen lediglich für die SDH statistisch zu erfassende Veränderungen. Der Anstieg von präoperativ $1,6 \pm 0,7$ mU/ml auf $4,3 \pm 2,1$ mU/ml am Ende des Versuches ist mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Auffallend sind die im Vergleich zum Menschen im Durchschnitt hohen Enzymkonzentrationen. Klinisch handelte es sich jedoch um völlig gesunde Tiere.

Als außerordentlich unspezifisch und daher ohne Aussagekraft erweist sich die LDH, die schon präoperativ bei einem Mittelwert von 634 ± 313 mU/ml sehr große Konzentrationsschwankungen zeigt.

	OP-Beginn	Minuten nach der Infusion	
		60	120
GOT	27,52	29,50	27,62
	$\pm 14,52$	$\pm 14,86$	$\pm 11,41$
GPT	14,52	13,71	13,84
	$\pm 5,40$	$\pm 3,13$	$\pm 4,12$
SDH	1,60	3,32	4,37
	$\pm 0,70$	$\pm 1,89$	$\pm 2,11$
LDH	634	621	741
	± 312	± 266	± 354
GLDH	1,84	1,61	1,70
	$\pm 1,24$	$\pm 1,20$	$\pm 1,67$

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzymkonzentrationen bei sieben Versuchstieren der Gruppe I

Die Harnstoffkonzentrationen blieben während des gesamten Versuchszeitsraumes im Normbereich.

3.2. Versuchsgruppe II: Glukosebelastung und Insulingabe

3.2.1. Messungen zum Kohlehydratstoffwechsel

Die durch die schnelle Infusion der Glukoselösung erzeugte Hyperglykämie erreichte in dieser Gruppe höchste Werte von $967,2 \pm 175,1$ mg%. Noch innerhalb des Beobachtungszeitraumes sank der Blutzuckerspiegel wieder in den Normbereich, wobei diesmal fast 60% des Zuckers innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Infusion und intravenösen Insulingabe eliminiert waren.

Das Plasmainsulin stieg nach der parenteralen Verabreichung des Hormons von $36,7 \pm 23,1$ μ E/ml auf über 500 μ E/ml an, um dann jedoch schnell wieder abzufallen. Immerhin waren nach einer halben Stunde noch Konzentrationen von $135,1 \pm 53,6$ μ E/ml nachweisbar (Abb. 5).

Einen deutlichen statistisch auch erfaßbaren Anstieg ($p < 0,001$) verzeichnen wir für die Gesamtleberglukose. Bezogen auf 100 mg Feuchtgewicht der Leber messen wir eine Stunde nach der Infusion im Mittel $3,81 \pm 1,7$ mg Glukose gegenüber $1,37 \pm 1,03$ mg zu Beginn der Operation.

3.2.2. Messungen zum Elektrolytstoffwechsel

Anders als in Gruppe I beobachteten wir neben einer etwa eine Stunde anhaltenden Erniedrigung des extrazellulären Natriums eine ausgeprägte Hypokaliämie. Berücksichtigt man die unterschiedlichen Ausgangswerte des Kaliums bei insgesamt elf Versuchstieren dieser Gruppe, indem man den Abfall des Plasmakaliums als prozentuale Änderung angibt, so beträgt die Konzentration dieses Kations schon 15 Min. nach Infusion und Insulingabe im Mittel nur noch 79% der Ausgangskonzentration. Der Kaliumabfall erreicht nach 30 Minuten mit Werten von $2,78 \pm 0,38$ mVal/l gegenüber $3,83 \pm 0,47$ mVal/l zu Beginn

der Operation seinen niedrigsten Spiegel und ist mit $p < 0,001$ hoch signifikant. Erst nach einer Stunde beginnen sich die Kaliumwerte zu normalisieren (Abb. 5).

Gleichfalls statistisch zu sichernde Veränderungen finden sich bei den intrazellulären Elektrolyten. Voraussetzung für vergleichende Aussagen über die intrazellulären Elektrolytkonzentrationen war ein unveränderter Gesamtwassergehalt in den Gewebeproben vor und nach der Infusion.

Während die Natriumkonzentrationen bei allen untersuchten Geweben nur Veränderungen innerhalb der methodischen Fehlerbreite aufweisen, konnten wir einen Influx von Kalium sowohl in Leber und Muskel als auch im Erythrozyten statistisch ($p < 0,01$) sichern (Tab. 8, 9 und Abb. 6). Die Kaliumbestimmungen im Dünn- bzw. Dickdarmgewebe ergaben keine signifikanten Veränderungen (Tab. 10, 11). Die Ergebnisse der intrazellulären Elektrolytbestimmungen bei den Fettgewebeproben ließen eine statistische Auswertung nicht zu, da die genannten methodischen Schwierigkeiten (siehe unter 2.3.2.1. und 2.3.2.2.) zu nicht verwertbaren Meßwerten führten. Nur aus protokollarischen Gründen sind die Werte in Tab. 12 zusammengestellt.

3.2.3. Verhalten von Blutgasen, Harnstoff und Enzymen

Auch in dieser Versuchsgruppe wurden - wie in Gruppe I - die Blutgase im Normbereich gehalten (Tab. 7).

Meßgröße	OP- Beginn	vor der Infusion	Minuten nach der Infusion		
			15	45	75
pH	7,41	7,38	7,40	7,42	7,41
	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$
St.Bi.	26,30	28,10	27,05	27,88	27,42
	$\pm 3,65$	$\pm 2,84$	$\pm 3,65$	$\pm 3,18$	$\pm 2,65$
pCO ₂	40,54	44,60	42,47	40,59	44,81
	$\pm 5,60$	$\pm 7,97$	$\pm 7,43$	$\pm 4,91$	$\pm 6,62$

Tab. 7: pH, Standardbicarbonat und CO₂-Partialdruck, Mittelwerte mit Standardabweichungen von elf Versuchen der Gruppe II

L E B E R

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	40,38 ±2,19	42,04 ±1,36	77,27 ±4,17	80,09 ±4,42	57,63 ±0,93	76,15 ±1,02
2.	39,38 ±0,65	38,27 ±1,22	85,11 ±1,63	95,77 ±4,05	72,76 ±0,76	73,30 ±1,27
3.	39,94 ±1,64	38,21 ±0,88	80,72 ±4,05	107,25 ±6,29	74,86 ±1,00	72,16 ±1,44
4.	37,28 ±2,83	38,98 ±2,74	81,49 ±1,44	83,45 ±1,83	71,30 ±0,91	71,35 ±0,63
5.	39,94 ±1,16	38,68 ±0,80	85,67 ±3,64	98,00 ±4,28	72,21 ±1,68	72,30 ±1,18
6.	37,22 ±1,72	38,41 ±1,98	90,83 ±1,76	108,54 ±6,51	71,59 ±1,24	73,93 ±2,52
7.	34,84 ±0,02	35,91 ±1,75	83,16 ±4,47	95,66 ±4,71	73,44 ±0,94	72,13 ±1,80
8.	38,62 ±2,02	38,52 ±1,96	97,94 ±5,75	95,74 ±3,50	74,16 ±1,73	73,51 ±1,17
9.	40,49 ±1,47	38,40 ±1,14	96,16 ±1,73	94,43 ±2,48	74,66 ±1,86	74,35 ±1,81
10.	35,83 ±1,13	36,01 ±1,17	80,00 ±2,35	86,83 ±3,05	70,78 ±1,71	71,53 ±2,17
11.	39,99 ±1,73	36,86 ±0,94	95,77 ±3,42	104,16 ±5,08	73,47 ±2,10	72,53 ±1,98
$\bar{x}$	38,50	38,20	86,73	95,44	73,17	73,07
s_x	1,95	1,66	7,26	9,21	1,58	1,55
p	n.s.		< 0,01		n.s.	

Tab. 8: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Lebergewebe in mVal/kg Feuchtwicht, Mittelwert und Standardabweichung von drei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Glukoseinfusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtwichts ($\bar{x}$ = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant)

M U S K E L

VERSUCH	NATRIUM		KALIM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	32,53 ±3,35	31,37 ±1,31	--	--	78,73 ±0,46	83,23 ±1,15
2.	35,00 ±0,68	34,69 ±1,30	92,16 ±2,08	121,92 ±9,96	76,90 ±1,95	77,90 ±1,49
3.	34,03 ±1,23	33,47 ±2,30	100,00 ±7,78	104,72 ±9,25	78,46 ±1,98	78,33 ±1,34
4.	33,02 ±0,42	29,74 ±1,34	94,44 ±2,35	103,13 ±2,09	77,16 ±2,17	76,50 ±2,35
5.	33,20 ±0,77	34,19 ±2,24	103,50 ±4,94	112,50 ±4,00	75,66 ±1,23	78,32 ±1,38
6.	30,11 ±0,68	23,04 ±0,38	103,25 ±7,66	115,92 ±1,76	79,76 ±1,05	81,44 ±0,44
7.	31,89 ±1,59	30,24 ±1,98	97,77 ±3,27	102,35 ±1,67	77,73 ±1,40	76,15 ±2,56
8.	33,20 ±2,34	31,36 ±1,50	103,67 ±4,58	108,16 ±9,13	76,32 ±2,06	76,16 ±1,14
9.	35,17 ±1,11	35,27 ±1,39	98,00 ±6,77	111,55 ±5,12	78,80 ±1,65	80,87 ±1,55
10.	33,07 ±2,57	32,76 ±2,38	98,55 ±6,90	102,05 ±6,04	77,52 ±1,18	77,42 ±1,77
11.	36,34 ±2,05	35,93 ±1,30	126,50 ±2,95	125,33 ±9,22	78,67 ±1,98	79,30 ±1,37
$\bar{x}$	33,41	32,82	101,78	110,76	77,79	78,42
s_x	1,70	2,06	9,48	8,26	1,22	1,85
p	n.s.		<0,01		n.s.	

Tab. 9: Na⁺- und K⁺-Konzentrationen im Muskelgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwert und Standardabweichung von drei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Glukoseinfusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant)^x

D Ü N N D A R M

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	56,82	54,13	83,67	85,33	83,80	83,40
2.	52,88	53,56	76,16	94,17	78,30	79,30
3.	49,71	53,10	78,16	76,33	79,30	80,00
4.	57,81	62,10	74,50	78,50	80,60	78,60
5.	60,53	61,30	80,33	96,17	80,30	80,20
6.	60,60	62,25	87,83	94,17	79,07	82,09
7.	54,41	51,81	89,83	91,33	80,27	77,17
8.	51,40	51,03	99,50	89,33	82,47	79,20
9.	54,79	58,23	90,33	89,83	82,91	79,34
10.	54,53	54,61	82,17	78,33	82,57	81,82
11.	56,45	55,30	98,00	107,50	78,66	77,31
$\bar{x}$	55,43	56,13	85,49	89,18	80,75	79,85
s_x	3,45	4,14	8,38	9,22	1,89	1,94
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 10: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dünndarmgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und nach der Glukoseinfusion unter Zusatz von Insulin. Der Wassergehalt ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwert, s_x = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant)

D I C K D A R M

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	61,97	62,73	68,17	67,46	74,60	72,60
2.	64,03	62,53	69,00	75,33	72,10	71,40
3.	58,07	54,16	63,67	62,67	71,30	70,10
4.	58,71	61,78	68,67	68,50	67,10	69,30
5.	62,56	63,77	73,67	68,33	74,90	74,30
6.	65,62	68,54	72,67	83,50	72,72	69,62
7.	54,33	53,21	70,00	72,13	77,17	78,65
8.	58,94	62,23	82,83	70,83	70,73	72,53
9.	60,42	59,22	67,67	61,00	76,97	74,68
10.	64,43	65,40	68,33	53,50	77,71	75,89
11.	60,17	62,38	72,57	69,98	72,43	75,12
$\bar{x}$	60,84	61,45	70,65	68,47	73,48	73,07
s_x	3,30	4,49	4,91	7,80	3,19	2,95
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 11: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dickdarmgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und eine Stunde nach der Glukoseinfusion unter Zusatz von Insulin. Der Wassergehalt ist in % des Feuchtgewichts angegeben. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

F E T T G E W E B E

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KLAUUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	26,67 28,31	15,25 22,48	4,33 4,96	5,00 9,31	12,75	20,03
2.	43,80 35,16	30,30 30,43	3,83 5,24	8,83 8,74	16,49	10,17
3.	17,42 22,06	26,52 28,81	7,24 13,45	6,50 14,03	24,01	14,98
4.	24,53 27,84	36,11 39,10	6,00 6,89	8,17 5,45	9,14	18,73
5.	58,67 36,64	25,06 30,00	7,67 5,49	13,01 15,28	18,04	24,13
6.	22,31 24,68	30,66 34,29	9,17 14,36	13,24 14,71	20,91	13,45
7.	49,92 46,02	57,02 47,11	10,33 8,77	20,83 12,16	13,92	27,31
8.	32,26 36,44	27,31 27,20	17,67 14,31	13,17 8,98	8,04	14,31
9.	29,76 29,04	41,37 38,77	9,98 12,41	4,01 4,86	22,73	10,34
10.	31,78 29,11	32,28 34,26	5,91 5,10	18,45 8,74	14,61	15,39
11.	47,53 45,50	56,72 50,31	12,31 10,43	7,45 8,76	19,31	11,17

Tab. 12: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Fettgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht in Doppelbestimmungen jeweils vor und eine Stunde nach der Glukose-infusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. Auf eine statistische Auswertung wurde verzichtet (siehe Text).

Abgesehen von der Sorbit-Dehydrogenase, die wiederum einen statistisch signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) bis zum Ende des Versuchszeitraumes erkennen läßt, halten sich die anderen Enzyme im Streubereich ihrer Ausgangswerte (Tab. 13).

	OP-Beginn	Minuten nach der Infusion	
		60	120
GOT	24,37 ±5,69	26,27 ±9,70	31,81 ±16,90
GPT	17,51 ±6,99	17,42 ±6,45	17,71 ±8,54
SDH	1,64 ±0,55	4,59 ±2,24	6,55 ±3,41
GLDH	0,95 ±0,24	0,82 ±0,39	1,04 ±0,45

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzymkonzentrationen bei elf Versuchstieren der Gruppe II

Die Harnstoffkonzentrationen im Serum bewegten sich auch in dieser Gruppe im unteren Normbereich, ohne wesentliche Tendenzen zu Veränderungen aufzuweisen. Alle Werte lagen zwischen 26,4 und 23,0 mg%.

3.3. Versuchsgruppe III: Glukosebelastung und temporäre Pankreashypoxie

3.3.1. Messungen zum Kohlehydratstoffwechsel

Entsprechend der hohen Glukoseinfusionsrate konnten wir Blutzuckerkonzentrationen von $1638,0 \pm 189,5$ mg% messen, die zeitlich in ähnlicher Weise abnahmen wie in der Gruppe II. Ein deutlicher Anstieg der Plasmainsulinkonzentrationen ist nach Beendigung der Hypoxie auffällig. Die Spitzenwerte konnten wir 30 bis 45 Minuten nach Öffnen der Arterienklemmen messen. Bei sieben von insgesamt zehn Versuchstieren stieg die Konzentration des immunreaktiven Plasmainsulins auf über 300 μ E/ml an. Die drei anderen Tiere weisen mit höchsten Werten zwischen 150 und 250 μ E/ml ebenfalls noch eine deutliche Hyperinsulinämie auf (Abb. 4 und 5).

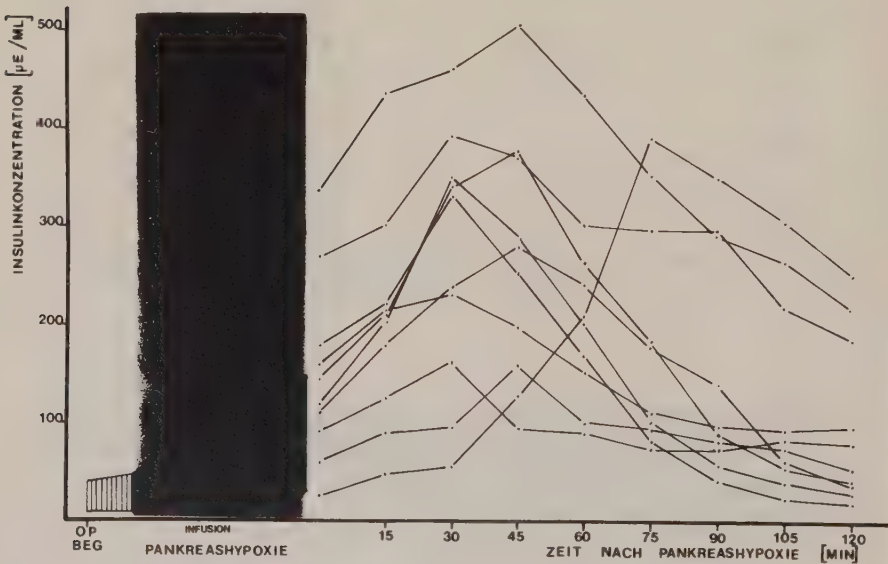


Abb. 4: Plasmainsulinkonzentrationen bei zehn Versuchstieren mit Glukosebelastung und Pankreashypoxie

Gegenüber den Ausgangswerten sind die Insulinkonzentrationen 30 Minuten nach Beendigung der Pankreashypoxie mit $p < 0,001$ statistisch signifikant erhöht.

Obgleich in acht von zehn Fällen ein geringer Anstieg der Gesamtleberglukose nachgewiesen wurde, ließ sich die Zunahme von $1,53 \pm 1,3 \text{ mg\%}$ auf $2,42 \pm 0,98 \text{ mg\%}$ statistisch nicht sichern.

3.3.2. Messungen zum Elektrolytstoffwechsel

Bei den extrazellulären Elektrolyten fiel auch in dieser Gruppe ein deutlicher Abfall des Natriums von $137,2 \pm 3,3 \text{ mVal/l}$ auf $122,3 \pm 4,7 \text{ mVal/l}$ nach der Infusion auf. Anschließend beobachteten wir eine rasche Normalisierung, so daß nach 45 Minuten mit $135,3 \pm 5,8 \text{ mVal/l}$ wieder Konzentrationen im Streubereich des Ausgangswertes erreicht waren.

Auch das Plasmakalium, das präoperativ in diesem Versuchskollektiv bei $3,74 \pm 0,21 \text{ mVal/l}$ lag, zeigte statistisch zu sichernde Veränderungen. Im Laufe des Versuchs war eine erhebliche Hypokaliämie nachweisbar, die sich in zwei Stufen ausbildete. Ein erstes Absinken der K^+ -Konzentration, bedingt durch die Blutverdünnung nach der Infusion, belief sich bei zehn Versuchen im Mittel auf ca. 9 %. Nach Beendigung 40-minütigen Pankreashypoxie, also nach Wiedereinsetzen der Durchblutung des Organs, fiel der Kaliumspiegel im Plasma auf $3,18 \pm 0,38 \text{ mVal/l}$ ab. Diese maximale Erniedrigung fanden wir 30 Minuten nach Revaskularisation des Pankreas. Sie war mit $p < 0,001$ gegenüber dem Ausgangswert und mit $p < 0,01$ gegenüber dem Wert am Ende der Hypoxie statistisch signifikant.

Anschaulicher werden diese Veränderungen in der graphischen Darstellung, wenn statt absoluter Meßwerte die prozentualen Abweichungen der Kaliumkonzentrationen von dem jeweiligen Ausgangswert berücksichtigt werden (Abb. 5).

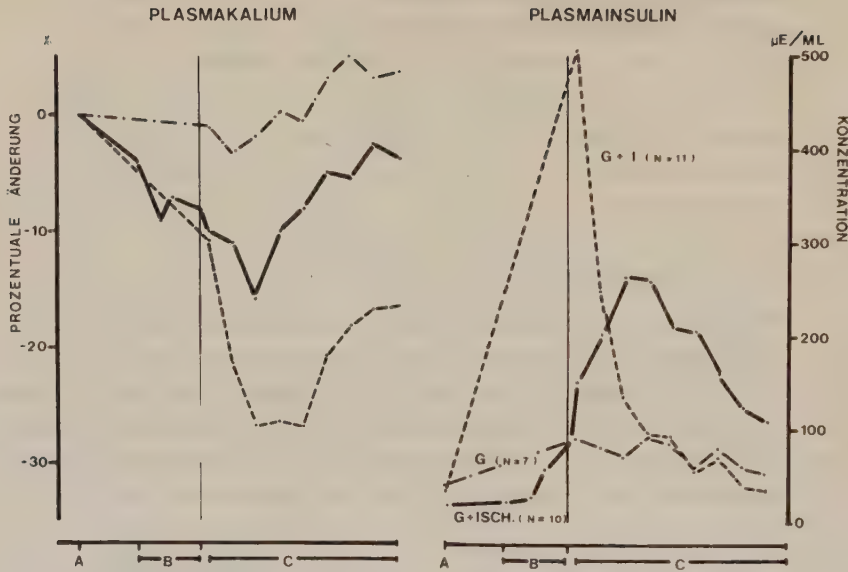


Abb. 5: Kalium und Insulin im Plasma bei Glukosebelastung (G), Glukosebelastung mit Insulinzusatz (G + I), Glukosebelastung und Pankreashypoxie (G + Isch.)

Kalium: Mittelwerte der prozentualen Abweichungen vom jeweiligen Ausgangswert

Insulin: Mittelwerte der absoluten Plasmakonzentrationen in $\mu\text{E}/\text{ml}$

A: OP-Beginn, B: Pankreashypoxie und (oder) Infusion, C: Periode nach Pankreashypoxie und (oder) Infusion

Intrazelluläre Veränderungen ergeben sich aus den Tabellen 14 bis 17 und der Abbildung 6. Bemerkenswert sind dabei die Erhöhungen des intrazellulären Kaliums in der Leber ($p < 0,01$), im Muskel ($p < 0,01$) und im Erythrozyten (n.s.) bei nahezu unveränderten Konzentrationen in der Dünn- und Dickdarmwand. Auch in dieser Versuchsgruppe blieb der Wassergehalt der ver-

gleichenen Gewebeproben konstant. Die ermittelten Natriumkonzentrationen zeigten keinerlei auffällige Veränderungen.

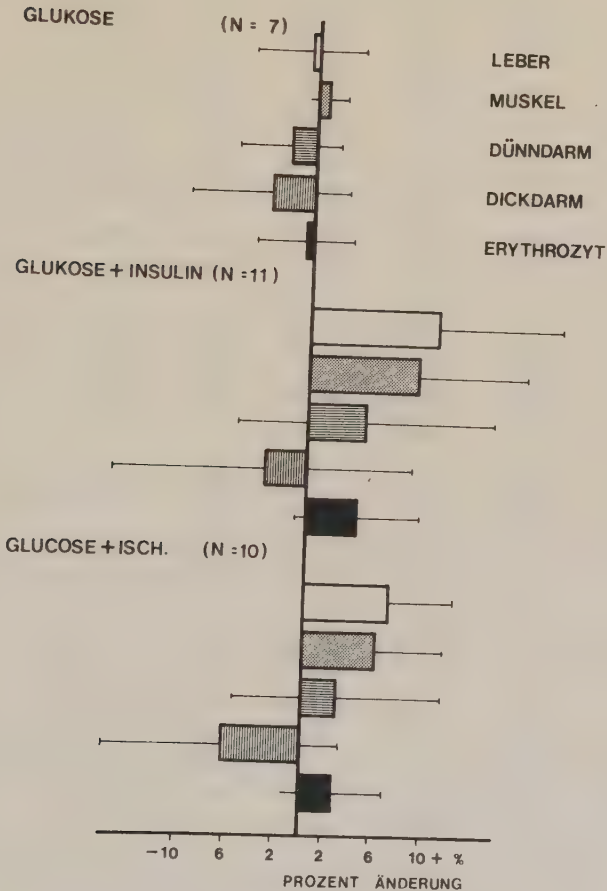


Abb. 6: Prozentuale Veränderungen mit Streubereich des intrazellulären Kaliums in den Versuchsgruppen I, II und III

L E B E R

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	41,33 ±0,93	39,65 ±0,60	88,77 ±3,41	91,60 ±4,92	70,91 ±1,53	73,07 ±1,02
2.	40,04 ±1,06	38,87 ±1,05	87,27 ±5,38	92,66 ±3,47	71,98 ±1,39	75,71 ±0,76
3.	41,54 ±2,31	42,12 ±2,81	85,21 ±2,41	89,99 ±4,63	75,92 ±0,33	73,56 ±1,11
4.	38,27 ±1,06	40,40 ±1,66	88,72 ±1,99	89,84 ±2,80	73,39 ±2,29	72,77 ±0,07
5.	37,82 ±2,03	37,74 ±1,71	88,94 ±0,25	92,66 ±1,87	70,94 ±0,55	72,33 ±1,86
6.	35,97 ±0,62	37,23 ±2,47	85,83 ±1,65	92,22 ±1,63	74,01 ±0,93	73,66 ±0,28
7.	41,57 ±1,68	41,54 ±0,77	81,33 ±3,40	88,85 ±6,15	70,38 ±1,04	73,95 ±0,74
8.	39,73 ±1,10	40,44 ±2,54	88,66 ±3,63	93,66 ±5,62	75,14 ±0,78	73,47 ±0,43
9.	44,08 ±1,27	41,00 ±2,06	84,88 ±2,08	102,33 ±2,51	70,79 ±0,88	71,66 ±2,27
10.	42,79 ±1,41	38,69 ±1,01	86,33 ±0,94	94,49 ±7,58	74,15 ±1,54	75,93 ±0,66
$\bar{x}$	40,31	39,76	86,59	92,83	72,76	73,61
s_x	2,45	1,61	2,41	3,77	2,01	1,34
p	n.s.		p < 0,01		n.s.	

Tab. 14: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Lebergewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte und Standardabweichungen von drei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach einer temporären Pankreashypoxie. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

M U S K E L

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	32,65 ±2,45	32,43 ±2,43	97,69 ±2,63	113,42 ±6,12	76,33 ±1,53	78,01 ±0,86
2.	31,92 ±3,11	33,36 ±1,43	108,33 ±8,54	115,73 ±7,65	77,64 ±2,42	77,82 ±0,98
3.	33,26 ±2,31	31,98 ±2,81	105,12 ±9,16	111,69 ±6,55	79,12 ±1,71	77,36 ±1,01
4.	31,86 ±2,24	33,19 ±1,64	104,16 ±7,22	105,69 ±5,92	80,65 ±0,12	78,46 ±1,84
5.	29,50 ±1,62	31,35 ±1,08	106,58 ±3,53	109,46 ±5,22	77,76 ±1,65	78,34 ±1,46
6.	29,78 ±2,58	28,70 ±2,04	106,27 ±3,70	110,66 ±6,61	80,46 ±0,65	77,93 ±0,75
7.	35,41 ±2,80	30,27 ±1,13	--	--	77,05 ±1,22	77,07 ±1,68
8.	31,95 ±2,63	31,51 ±3,29	98,13 ±6,98	107,79 ±9,71	77,69 ±1,88	77,52 ±2,19
9.	34,54 ±0,35	35,09 ±1,40	109,66 ±3,02	121,43 ±4,88	80,37 ±1,44	78,46 ±1,39
10.	29,38 ±1,28	29,79 ±1,59	113,36 ±1,74	110,79 ±5,05	79,72 ±1,11	78,44 ±1,55
$\bar{x}$	32,02	31,76	105,48	111,85	78,67	77,94
s_x	2,05	1,88	5,07	4,63	1,57	0,49
p	n.s.		p < 0,01		n.s.	

Tab. 15: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Muskelgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte und Standardabweichungen von 3 Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der temporären Pankreashypoxie. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

D Ü N N D A R M

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	55,63 ±2,96	58,76 ±2,80	90,99 ±6,13	87,08 ±3,42	81,63 ±0,86	81,35 ±0,60
2.	56,89 ±0,09	56,24 ±2,49	84,33 ±1,41	90,91 ±0,95	80,19 ±0,96	79,08 ±0,35
3.	53,83 ±1,35	56,21 ±1,15	94,50 ±0,70	93,99 ±2,30	84,05 ±0,29	84,14 ±0,70
4.	50,15 ±0,21	50,67 ±3,79	87,50 ±3,53	86,91 ±3,41	83,63 ±1,08	79,91 ±1,84
5.	49,65 ±1,74	51,18 ±2,86	83,65 ±1,75	85,82 ±2,54	81,45 ±0,70	80,59 ±2,02
6.	62,61 ±0,62	62,11 ±1,79	81,69 ±3,02	84,52 ±1,98	84,05 ±1,70	79,36 ±0,38
7.	57,52 ±0,45	55,53 ±0,74	80,99 ±0,94	88,49 ±0,47	84,39 ±1,68	84,83 ±1,01
8.	54,82 ±1,06	56,13 ±0,26	84,83 ±0,70	83,08 ±0,82	81,69 ±2,17	84,21 ±2,48
9.	59,40 ±0,99	60,08 ±1,46	79,33 ±2,06	82,41 ±0,58	81,92 ±1,14	80,66 ±0,99
10.	50,10 ±0,62	49,78 ±1,97	81,11 ±1,02	84,72 ±2,54	82,00 ±1,83	80,50 ±1,93
$\bar{x}$	55,06	55,66	84,89	86,79	82,50	81,46
s_x	4,28	4,09	4,81	3,57	1,41	3,13
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 16: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dünndarmgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte und Standardabweichungen von zwei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der temporären Pankreashypoxie. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

D I C K D A R M

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	63,85	61,94	73,66	75,50	74,33	73,89
2.	66,28	62,06	64,16	60,83	71,12	72,57
3.	60,27	62,75	71,00	66,16	76,97	74,68
4.	68,85	70,45	66,28	59,62	72,43	75,13
5.	54,44	63,40	60,03	58,99	74,60	72,61
6.	67,56	65,08	68,33	61,09	74,98	73,48
7.	66,66	59,74	68,83	63,00	71,63	71,04
8.	69,04	69,96	73,33	74,26	76,04	74,81
9.	60,50	62,00	65,35	62,47	75,02	76,38
10.	63,45	65,04	74,73	68,52	72,79	73,08
$\bar{x}$	64,09	64,24	68,57	65,04	73,99	73,76
s_x	4,61	3,50	4,72	5,94	1,92	1,54
p	n.s.		p < 0,01		n.s.	

Tab. 17: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dickdarmgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und eine Stunde nach einer temporären Fankreashypoxie. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

3.3.3. Verhalten von Blutgasen, Harnstoff, Enzymen und Plasmahämoglobin

Für eine differenzierte Aussage über die Wirkung einer zeitlich begrenzten Pankreasminderdurchblutung auf den Elektrolytstoffwechsel wurden ausgeglichene Blutgase gefordert. In Tab. 17 sind die Mittelwerte der Einzelmessungen über den Versuchszeitraum aufgeführt.

Meßgröße	OP- Beginn	vor der Infusion	Minuten nach der Infusion		
			15	45	75
pH	7,37	7,40	7,39	7,38	7,38
	$\pm 0,05$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$
St.Bi.	25,70	26,90	24,60	25,60	25,10
	$\pm 2,6$	$\pm 2,1$	$\pm 2,4$	$\pm 3,7$	$\pm 3,0$
pCO ₂	44,0	39,0	44,0	47,0	48,0
	$\pm 5,7$	$\pm 8,5$	$\pm 6,2$	$\pm 7,0$	$\pm 10,3$

Tab. 18: pH, Standardbikarbonat und CO₂-Partialdruck, Mittelwerte und Standardabweichungen von zehn Versuchen mit Glukosebelastung und Pankreashypoxie

Die Harnstoffkonzentrationen lagen geringfügig höher als in den anderen Versuchsgruppen, jedoch bei Werten um 30 mg% immer noch innerhalb des Normbereichs.

Bei den gemessenen Enzymkonzentrationen beobachteten wir lediglich einen signifikanten Anstieg ($p < 0,005$) der SDH-Aktivität. Ein anhand der Mittelwerte erkennbarer Anstieg der GOT läßt sich bei der großen Streubreite der Meßwerte statistisch nicht sichern. Die GPT und GLDH liegen im Streubereich der Ausgangswerte (Tab. 19).

	OP-Beginn	Minuten nach der Hypoxie	
		60	120
GOT	22,91 ±5,03	29,22 ±15,02	39,35 ±17,92
GPT	10,30 ±3,30	10,24 ±3,51	9,88 ±3,32
SDH	2,10 ±0,97	4,73 ±1,71	8,08 ±2,57
GLDH	0,95 ±0,38	0,74 ±0,29	0,81 ±0,31

Tab. 19: Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzymkonzentrationen von zehn Versuchstieren der Gruppe III

Das Verhalten der Plasmahämoglobinkonzentrationen veranschaulicht die Abb. 7. Ein relativ hoher Hämolysegrad

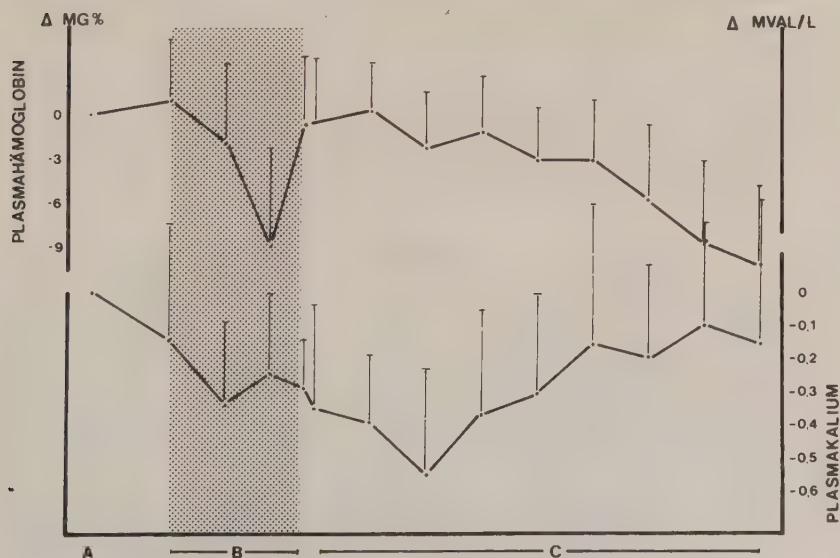


Abb. 7: Änderung der freien Hämoglobin- und K^+ -Konzentrationen im Plasma als Mittelwerte mit Standardabweichungen bei 10 Versuchen mit einer temporären Pankreashypoxie

war selbst bei schonender Entnahmetechnik des Blutes (siehe auch 2.1.5.) nicht zu vermeiden. Unmittelbar nach der infusionsbedingten Blutverdünnung lag das freie Hämoglobin im Plasma um durchschnittlich 9 mg% niedriger als zu Beginn des Versuchs, stieg dann aber auf $25,37 \pm 12,03$ mg% an und lag damit wieder im Niveau des Ausgangswertes, auch noch zu einem Zeitpunkt maximaler Kaliumerniedrigung nach weiteren 30 Minuten (Abb. 7). Erst im späteren Verlauf wird eine Abnahme der Hämolyse sichtbar, fällt dann aber bereits mit einer Normalisierung des Kaliums im Plasma zusammen.

3.4. Versuchsgruppe IV: Mannitbelastung

3.4.1. Messungen zum Kohlehydratstoffwechsel

Nach der Infusion einer 20%-igen Lösung des 6-wertigen Alkohols Mannitol konnten wir nur gegen Ende der Versuchsperiode -etwa 90 Minuten nach der Infusion- eine minimale Erhöhung des Blutzuckerspiegels feststellen, die statistisch nicht zu verifizieren war.

Ebenso zeigten sich im Verlauf der Versuche keine wesentlichen Veränderungen im Plasmainsulinspiegel. Die gemessenen Konzentrationen liegen alle im Bereich von $25,2 \pm 8,7 \mu\text{E/ml}$ (Tab. 20).

	OP Beginn	5	15	30	45	60
Insulin $\mu\text{E/ml}$	22,58 $\pm 14,63$	25,54 $\pm 13,59$	29,60 $\pm 13,04$	25,16 $\pm 8,36$	22,86 $\pm 16,62$	25,28 $\pm 8,73$
K ⁺ mVal/l	3,60 $\pm 0,08$	3,56 $\pm 0,06$	3,49 $\pm 0,08$	3,53 $\pm 0,09$	3,48 $\pm 0,18$	3,55 $\pm 0,07$
p	n.s.					

Tab. 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Insulin- und K⁺-Konzentrationen im Plasma bei fünf Versuchstieren unter Mannitbelastung

Die Zufuhr des stoffwechselinerten Mannits hatte keine Änderung der Gesamtleberglukose zur Folge.

3.4.2. Messungen zum Elektrolythaushalt

Die Infusion der 20%-igen Mannitlösung blieb ohne wesentlichen Einfluß auf den extrazellulären Kaliumspiegel. Es kam lediglich zu einer vorübergehenden - statistisch nicht zu sichernden - Konzentrationsabnahme im Anschluß an die Infusion. Der Natriumspiegel zeigte - ähnlich wie in den anderen Versuchsgruppen - eine deutliche Erniedrigung im Anschluß an die Infusion über ca. 60 Minuten.

Wie schon in der Gruppe I konnten wir auch in dieser Versuchsgruppe über mögliche intrazelluläre Elektrolytverschiebungen keine Aussagen machen. Die Tabellen 22, 23, 24 und 25 zeigen die Mittelwerte des Gehalts an Na^+ , K^+ und Wasser in den untersuchten Geweben bei fünf Versuchen.

Keinerlei statistisch zu sichernde Unterschiede ergaben sich für das Erythrozytenkalium (Abb. 9).

3.4.3. Verhalten von Blutgasen, Enzymen und Harnstoff

Es war auch bei den in dieser Gruppe durchweg etwas leichteren Versuchstieren möglich, stabile Blutgasverhältnisse aufrechtzuerhalten (Tab. 21).

	OP- Beginn	vor der Infusion	Minuten nach der Infusion		
			15	45	75
pH	7,43 $\pm 0,02$	7,42 $\pm 0,03$	7,44 $\pm 0,03$	7,42 $\pm 0,04$	7,42 $\pm 0,02$
St.Bi.	30,0 $\pm 4,3$	28,0 $\pm 3,2$	32,0 $\pm 4,8$	29,0 $\pm 2,7$	27,0 $\pm 2,2$
pCO ₂	27,0 $\pm 3,1$	28,0 $\pm 4,6$	28,0 $\pm 4,1$	32,0 $\pm 3,9$	34,0 $\pm 4,3$

Tab. 21: pH, Standardbikarbonat und CO₂-Partialdruck, Mittelwert und Standardabweichung von fünf Versuchstieren unter Mannitbelastung

L E B E R

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	40,06 ±1,89	37,67 ±1,32	78,88 ±2,01	78,49 ±3,65	75,47 ±0,77	74,59 ±1,68
2.	38,55 ±1,18	38,09 ±1,36	80,27 ±2,67	80,83 ±1,44	73,82 ±0,43	75,83 ±0,66
3.	36,34 ±1,22	37,47 ±0,88	84,24 ±2,31	82,99 ±1,72	73,82 ±1,14	72,93 ±1,54
4.	39,97 ±1,15	38,73 ±0,80	85,16 ±1,91	86,37 ±1,25	73,91 ±0,40	74,06 ±0,90
5.	39,37 ±1,81	37,99 ±1,07	82,37 ±0,80	81,20 ±1,62	71,32 ±0,21	70,13 ±0,48
$\bar{x}$	38,85	37,99	82,18	81,97	73,66	73,50
s_x	1,53	0,48	2,63	2,93	1,48	2,15
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 21: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Lebergewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte und Standardabweichungen von drei Entnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Mannitinfusion. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

M U S K E L

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	32,98 ±1,73	33,22 ±1,71	103,98 ±6,13	107,83 ±4,41	79,39 ±1,01	80,01 ±1,26
2.	35,56 ±1,13	31,70 ±0,85	101,49 ±3,78	103,27 ±1,34	79,72 ±1,53	80,13 ±1,59
3.	32,52 ±1,39	31,42 ±1,09	100,74 ±2,24	108,83 ±2,20	77,44 ±1,28	77,63 ±2,27
4.	32,89 ±1,94	36,83 ±1,25	102,21 ±1,00	100,41 ±1,89	78,89 ±0,80	77,42 ±1,18
5.	35,74 ±1,23	33,42 ±0,87	97,78 ±2,28	99,45 ±4,37	77,43 ±0,74	76,20 ±0,97
$\bar{x}$	33,93	33,31	101,24	103,96	78,57	78,27
s_x	1,57	2,15	2,27	4,24	1,08	1,72
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 23: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Muskelgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwerte und Standardabweichungen von drei Entnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Mannitinfusion. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

D Ü N N D A R M

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	59,94	61,18	74,50	77,33	83,20	81,30
2.	48,28	47,89	87,66	88,00	81,48	81,52
3.	49,28 ±0,99	49,57 ±0,58	87,41 ±2,94	86,74 ±2,24	79,58 ±1,01	82,06 ±1,40
4.	51,71 ±0,54	56,20 ±0,04	91,08 ±3,64	96,49 ±0,94	79,34 ±1,85	80,87 ±0,97
5.	46,53 ±1,41	45,27 ±1,73	92,41 ±0,35	92,99 ±3,30	79,20 ±0,81	78,67 ±1,42
$\bar{x}$	51,14	52,02	86,61	88,31	82,56	80,88
s_x	5,25	6,51	7,10	7,27	1,74	1,30
p	n.s.		n.s.		n.s.	

D I C K D A R M

1.	61,63	64,10	54,16	51,00	75,47	79,81
2.	63,27	65,12	67,33	68,00	79,31	78,31
3.	62,23	58,15	59,83	56,50	76,40	78,29
4.	65,16	68,33	55,18	58,35	73,44	77,24
5.	66,26	65,16	63,16	60,16	73,49	74,50
$\bar{x}$	63,71	64,17	59,93	58,82	75,62	77,63
s_x	1,95	3,72	5,50	6,18	2,42	1,97
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 24 und 25: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dünn- (Tab. 24) und Dickdarmgewebe (Tab. 25) in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und eine Stunde nach einer Mannitinfusion. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

Die Enzymkonzentrationen bewegten sich in einem Bereich, der keine Rückschlüsse auf Zellschädigungen größeren Ausmaßes zuließ. Lediglich die SDH zeigte einen sogar statistisch zu sichernden Anstieg nach Entnahme der zweiten Gewebsproben ($p < 0,005$), (Tab. 26).

	OP-Beginn	Minuten nach der Infusion	
		60	120
GOT	33,60	32,90	38,34
	$\pm 9,01$	$\pm 10,92$	$\pm 12,12$
GPT	13,24	12,20	14,40
	$\pm 3,55$	$\pm 3,05$	$\pm 2,61$
SDH	1,76	3,32	5,45
	$\pm 0,54$	$\pm 1,05$	$\pm 1,81$
GLDH	0,74	0,55	1,01
	$\pm 0,34$	$\pm 0,32$	$\pm 0,32$

Tab. 26: Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzymkonzentrationen bei fünf Versuchstieren der Gruppe IV

Alle gemessenen Harnstoffkonzentrationen im Serum lagen auch in dieser Gruppe im oberen Normbereich.

3.5. Versuchsgruppe V: Mannitbelastung und Insulingabe

3.5.1. Messungen zum Kohlehydratstoffwechsel

Der Einfluß der intravenösen Insulingabe auf den Blutzuckerspiegel ist deutlich erkennbar. Der Nüchternwert zum Operationsbeginn von $107,1 \pm 12,0$ mg% wird schnell unterschritten und auch während der gesamten Versuchsdauer nicht mehr erreicht. Die tiefsten Werte werden nach 30 Minuten mit $48,8 \pm 13,2$ mg% gemessen.

Da den Tieren das Insulin in gleicher Quantität wie in der Gruppe II injiziert wurde, erreichten wir kurzfristig ähnlich hohe Konzentrationen (Abb. 8 und Tab. 27).

Einen geringen statistisch nicht verifizierbaren Anstieg der Gesamtleberglukose beobachteten wir auch in dieser Gruppe im Mittel von $2,11 \pm 1,31$ mg auf $2,61 \pm 1,45$ mg pro 100 mg Feuchtwicht.

3.5.2. Messungen zum Elektrolytstoffwechsel

Neben der auch unter diesen Versuchsbedingungen vorübergehend auftretenden Hyponatriämie kam es zur Ausbildung einer ausgeprägten Hypokaliämie (Tab. 27).

	OP- Beginn	Minuten nach der Infusion				
		5	15	30	45	60
Insulin μE/ml	37,00 $\pm 15,73$	500	204,00 $\pm 66,55$	84,80 $\pm 23,87$	50,70 $\pm 15,80$	46,40 $\pm 13,32$
K ⁺ mVal/l	3,74 $\pm 0,12$	3,64 $\pm 0,13$	2,90 $\pm 0,19$	2,98 $\pm 0,37$	3,14 $\pm 0,49$	3,13 $\pm 0,48$
p	n.s.		<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

Tab. 27: Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Insulin- und K⁺-Konzentrationen im Plasma bei fünf Versuchstieren unter Mannitbelastung und intravenöser Insulingabe

Schon 15 Minuten nach der Insulingabe ist die Kaliumkonzentration von durchschnittlich $3,74 \pm 0,12$ mVal/l auf $2,90 \pm 0,19$ mVal/l gesunken. Dieser schnelle Abfall ist mit $p < 0,01$ signifikant. Erst nach 45 bis 60 Minuten tritt eine allmähliche Normalisierung ein. Ein anschauliches Bild über den Zusammenhang zwischen gemessenen Insulinkonzentrationen und dem extrazellulären Kaliumspiegel unter Mannitbelastung mit und ohne Insulingabe gewinnt man, wenn die Änderung der Kaliumkonzentrationen im Plasma als prozentuale Abweichung vom Ausgangswert dargestellt wird (Abb. 8).

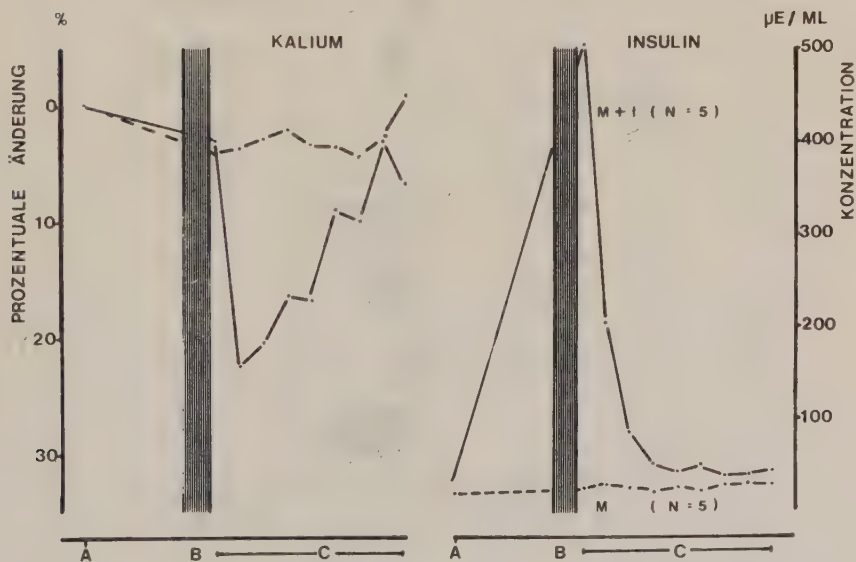


Abb. 8: K^+ - und Insulinkonzentrationen im Plasma unter Mannitbelastung mit (M + I) und ohne (M) Insulingabe.

Kalium: Mittelwerte der prozentualen Abweichungen vom jeweiligen Ausgangswert

Insulin: Mittelwerte der absoluten Plasmakonzentrationen in µE/ml

A: OP-Beginn, B: Mannitinfusion, C: Periode nach Infusion

Vermutungen über einen Kaliumshift in intrazelluläre Gewebsräume fanden sich auch diesmal bestätigt (Abb. 9).

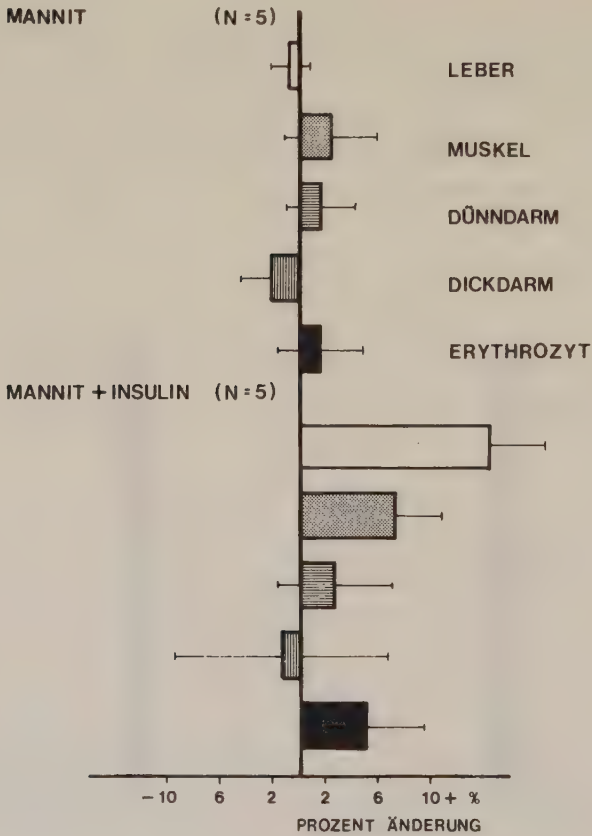


Abb. 9: Prozentuale Veränderungen mit Streubereich des intrazellulären Kaliums bei Mannitbelastungen mit und ohne Insulingabe. (Versuchsgruppen IV und V)

Insbesondere in der Leber ($p < 0,01$) und im Muskel ($p < 0,05$) stiegen die Kaliumkonzentrationen statistisch signifikant an (Tab. 28 und 29), im Erythrozyten hingegen war der beobachtete Anstieg statistisch nicht zu sichern. Im Dünn- und Dickdarmgewebe waren Veränderungen nur im Rahmen des Streubereichs der Ausgangswerte nachweisbar (Tab. 30 und 31).

L E B E R

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	38,45 $\pm 0,96$	39,10 $\pm 1,10$	88,26 $\pm 0,41$	95,40 $\pm 1,76$	74,93 $\pm 0,40$	72,67 $\pm 1,51$
2.	42,22 $\pm 1,47$	38,66 $\pm 1,62$	85,30 $\pm 4,39$	100,26 $\pm 4,82$	74,90 $\pm 1,41$	74,50 $\pm 1,11$
3.	40,37 $\pm 1,66$	38,78 $\pm 1,16$	82,50 $\pm 2,36$	94,86 $\pm 3,54$	73,35 $\pm 1,48$	73,90 $\pm 1,07$
4.	37,01 $\pm 0,95$	36,73 $\pm 2,10$	81,11 $\pm 1,18$	96,04 $\pm 4,53$	73,33 $\pm 1,25$	73,85 $\pm 0,91$
5.	41,24 $\pm 1,56$	40,98 $\pm 2,27$	82,72 $\pm 1,66$	94,22 $\pm 1,83$	72,90 $\pm 0,88$	71,72 $\pm 0,62$
$\bar{x}$	39,85	38,85	83,97	96,15	73,88	71,32
s_x	2,11	1,51	2,83	2,39	0,96	1,11
p	n.s.		$p < 0,01$		n.s.	

Tab. 28: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Lebergewebe in mVal/kg Feuchtgewicht, Mittelwert und Standardabweichung von drei Abnahmen jeweils vor und eine Stunde nach der Mannitinfusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

M U S K E L

VERSUCH Nr.	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	30,37 ±1,55	31,77 ±1,70	101,73 ±0,92	105,26 ±3,16	79,23 ±1,10	78,26 ±1,23
2.	30,70 ±1,43	32,19 ±2,24	104,83 ±4,10	111,56 ±3,63	78,16 ±1,86	76,00 ±1,41
3.	32,13 ±0,56	30,83 ±2,33	100,44 ±2,69	108,27 ±2,38	77,60 ±1,04	77,73 ±2,30
4.	31,30 ±1,59	31,21 ±1,63	98,58 ±4,77	111,66 ±1,88	76,53 ±0,66	77,60 ±1,41
5.	31,89 ±2,10	32,43 ±2,25	94,00 ±3,64	99,00 ±3,32	80,62 ±0,38	79,50 ±1,05
$\bar{x}$	31,27	31,68	99,91	107,15	78,42	77,81
s_x	0,75	0,66	4,01	5,26	1,56	1,26
p	n.s.		P < 0,05		n.s.	

D Ü N N D A R M

1.	52,70	56,71	92,30	91,70	82,80	79,60
2.	47,94	52,24	95,50	99,98	82,40	82,40
3.	54,90	52,34	89,83	89,67	81,60	83,60
4.	50,44	51,50	84,00	91,83	79,10	80,76
5.	58,68	61,97	88,10	91,83	78,10	80,30
$\bar{x}$	52,03	54,95	89,94	93,00	80,80	81,35
s_x	4,12	4,42	4,33	4,00	2,08	1,65
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 29 und 30: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Muskel- (Tab. 29) und Dünndarmgewebe (Tab. 30) in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und eine Stunde nach der Mannitinfusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichung)

D I C K D A R M

VERSUCH	NATRIUM		KALIUM		WASSER	
Nr.	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1.	66,56	62,43	61,20	65,80	78,90	75,50
2.	60,94	62,20	64,80	65,30	69,80	76,80
3.	66,05	61,02	74,67	75,50	69,80	72,80
4.	57,81	59,79	72,17	73,83	73,30	73,70
5.	61,24	64,49	71,50	69,17	74,30	76,50
$\bar{x}$	62,52	61,98	68,86	69,92	73,22	75,06
s_x	3,71	1,75	5,63	4,61	3,76	1,75
p	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 31: Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Dickdarmgewebe in mVal/kg Feuchtgewicht jeweils vor und eine Stunde nach der Mannitinfusion unter Zusatz von Insulin. Wassergehalt in % des Feuchtgewichts. ($\bar{x}$ = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, s_x = Standardabweichungen)

3.5.3. Verhalten von Blutgasen, Enzymen und Harnstoff

Die Versuche wurden bei ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt durchgeführt (Tab. 32).

	OP- Beginn	vor der Infusion	Minuten nach der Infusion		
			15	45	75
pH	$\pm 7,41$ $\pm 0,02$	$\pm 7,40$ $\pm 0,03$	$\pm 7,42$ $\pm 0,01$	$\pm 7,40$ $\pm 0,03$	$\pm 7,40$ $\pm 0,02$
St.Bi.	$\pm 27,2$ $\pm 4,75$	$\pm 30,9$ $\pm 2,5$	$\pm 31,2$ $\pm 3,3$	$\pm 29,4$ $\pm 3,6$	$\pm 32,1$ $\pm 3,0$
pCO_2	$\pm 35,5$ $\pm 8,47$	$\pm 44,4$ $\pm 9,7$	$\pm 50,3$ $\pm 8,0$	$\pm 42,6$ $\pm 10,9$	$\pm 46,4$ $\pm 6,6$

Tab. 32: pH, Standardbicarbonat und CO_2 -Partialdruck, Mittelwerte und Standardabweichungen von fünf Versuchen der Gruppe V

Die in der Tabelle 33 aufgeführten Enzymkonzentrationen lassen nur bei der SDH statistisch zu sichernde Veränderungen erkennen. Nach 120 Minuten berechnet sich die Signifikanz des Anstiegs auf $p < 0,05$.

	OP- Beginn	Minuten nach der 60	Infusion 120
GOT	33,80 ± 16,14	34,56 ± 17,94	39,18 ± 16,47
GPT	17,02 ± 3,72	16,56 ± 3,71	16,28 ± 3,52
SDH	1,10 ± 0,56	2,14 ± 0,67	2,96 ± 1,25
GLDH	0,48 ± 0,15	0,29 ± 0,27	0,43 ± 0,34

Tab. 33: Mittelwerte und Standardabweichungen der Enzymkonzentrationen von fünf Versuchstieren der Gruppe V

Über den gesamten Versuchszeitraum waren die gemessenen Harnstoffkonzentrationen im Plasma nahezu konstant und im oberen Normbereich.

4. DISKUSSION

Nach den vorgelegten Untersuchungsergebnissen ist eine Hyperinsulinämie als Folge einer temporären Pankreas-hypoxie als wesentliche Ursache der frühpostoperativen Hypokaliämie nach Herzoperationen wahrscheinlich. Andere pathogenetische Mechanismen wurden beschrieben und sind sicherlich erst in ihrer Gesamtheit für den klinisch so bedeutenden Kaliumabfall verantwortlich. Alle ursächlichen Faktoren lassen sich unter drei den Organismus belastenden Störfaktoren bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine zusammenfassen: 1. Narkose, 2. Operationstrauma, 3. Extrakorporale Zirkulation (Abb. 10).

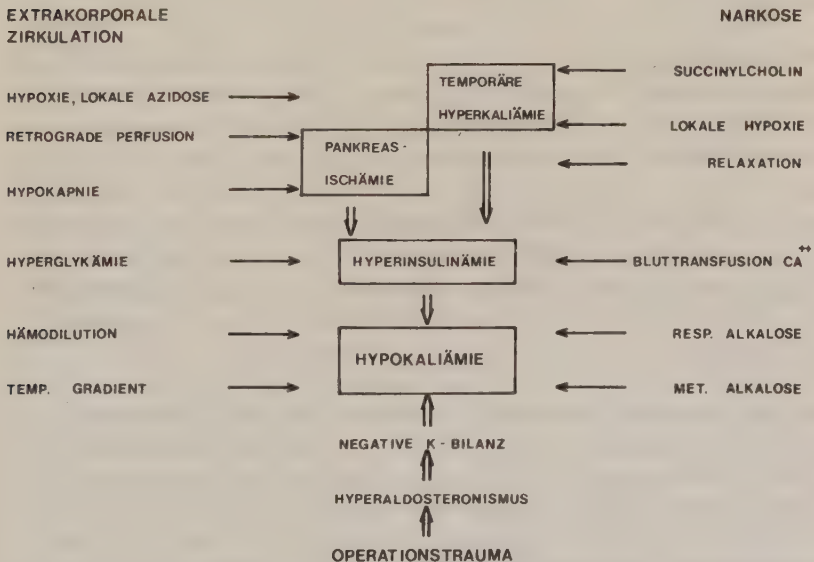


Abb. 10: Ursächliche Faktoren der Hypokaliämie nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation.

4.1. Zu möglichen Ursachen einer postoperativen Hypokaliämie

Im Vordergrund einer jeden Diskussion über postoperative Elektrolytstörungen steht eine im Zusammenhang mit der künstlichen Beatmung gehäuft auftretende respiratorische Alkalose (3, 6, 47). Sowohl bei dieser, als auch bei einer metabolischen Alkalose führen FLEMMA (23) und MOORE (65) den extrazellulären Kaliumverlust übereinstimmend auf einen Abfall der intrazellulären H^+ - Ionen Konzentrationen zurück, der durch Einstrom extrazellulären Kaliums ausgeglichen wird. Bei den vorgelegten Untersuchungen spielt dieser Mechanismus keine Rolle, da durch ständige Kontrolle der Blutgase ein ausgeglichenes Säure-Basen-Millieu aufrechterhalten wurde.

Verzichtet wurde bei allen Versuchen auf eine Relaxierung mit Succinylcholin, da dessen Kalium freisetzende Wirkung als Depolarisationsmittel bekannt ist (45), und eine objektive Beurteilung des Kaliumhaushaltes verhindern würde, zumal eine kurzzeitige Hyperkaliämie, auch iatrogen bei zu hoher Dosierung, über den Weg einer Hyperinsulinämie wiederum eine Hypokaliämie nachsichziehen kann (33). Den gleichen Wirkungsmechanismus schreiben diese Autoren auch den Calcium Ionen zu, die etwa in Form von Bluttransfusionen zugeführt werden.

Aus dem Gesagten könnten sich bereits therapeutische Konsequenzen ergeben, die allerdings bei Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit von Nutzen und Gefahr, meistens außer Acht gelassen werden müssen.

Der sekundäre Hyperaldosteronismus als Stressfolge nach einem Operationstrauma ist unwiderlegt (19, 31, 38), und muß als eine weitere Ursache für eine Hypokaliämie angesehen

werden, da im distalen Tubulus bei erhöhter Konzentration des Mineralkorticoids vermehrt Natrium- gegen Wasserstoff- und Kaliumionen rückresorbiert werden. Der sekundäre Hyperaldosteronismus ist nicht allein ein Problem der Herzchirurgie, sondern muß auch bei anderen Operationen neben einer lokalen Hypoxie für auftretende Hypokaliämien verantwortlich gemacht werden (46). Nicht zuletzt die Tatsache, daß der Versuch, der Hypokaliämie mit Aldosteronantagonisten zu begegnen, nur geringen Erfolg hatte (31, 68), läßt vermuten, daß weit mehr Faktoren für den Kaliummangel speziell nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation verantwortlich sind (64).

So wurde immer wieder die Möglichkeit einer negativen Kaliumbilanz diskutiert, jedoch betonen die verschiedensten Autoren (1, 5, 19, 54, 89) geradezu einheitlich, daß der renale Kaliumverlust keinesweg den erheblichen extrazellulären Kaliumabfall befriedigend erklären kann. In dieser Gewißheit haben wir bei unseren Untersuchungen auf die Messung der Kaliumausscheidung im Urin verzichtet.

Erhebliche Störeinflüsse auf den gesamten Elektrolytstoffwechsel müssen wir gleichwohl von den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation erwarten. Allein die durch die Hämodilution verursachte Konzentrationsverminderung der Serumelektrolyte ist erheblich (1, 14, 63). Möglicherweise ist der Temperaturgradient während der Operation ebenso an der Ausbildung einer Hypokaliämie beteiligt (10), wie eine lokale Azidose.

Bei Verwendung isotoner Glukoselösung als Verdünnungsmedium findet die dabei auftretende Hyperglykämie immer mehr Beachtung. DeWALL und LILLEHEI (18) sehen in ihr im Zusammenhang mit der schon erwähnten respiratorischen Alkalose die entscheidenden Faktoren, die für eine postoperative Hypokaliämie verantwortlich gemacht werden können. Sicherlich ist

diese Vermutung in enger Verknüpfung mit der zuerst 1969 von STRUCK (91) gezeigten und jetzt mehr in den Vordergrund getretenen Hyperinsulinämie zu sehen, der man speziell bei Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation eine Beteiligung an der sich entwickelnden Hypokaliämie zuspricht.

4.2. Hyperinsulinämie bei Herz-Lungen-Maschinen Operationen und ihre Bedeutung für das Plasmakalium.

Allein auf Grund isolierter Einflüsse durch Narkose oder Operation sind Veränderungen der Plasmainsulinspiegel nicht zu erwarten (99). Klinische Beobachtungen wiesen jedoch auf die entscheidende Bedeutung des Insulins für den Elektrolythaushalt herzoperierter Menschen hin, nachdem im Anschluß an die extrakorporale Zirkulation Insulinkonzentrationen bis zu 500 μ E/ml gemessen werden konnten. Im Gegensatz dazu stehen Mitteilungen von STREMMEL (86), der bei tierexperimentellen Untersuchungen allein auf Grund des Operationsstress' eine katecholaminbedingte Hemmung der glukosestimulierten Insulinsekretion vermutet. Inzwischen wurden jedoch die Befunde STRUCK's auch quantitativ von STRUNIN (93) und ALLISON (2) voll auf bestätigt und gleichfalls in direktem Bezug zu der sich entwickelnden Hypokaliämie gesehen.

Der Einfluß des Insulins auf den Plasmakaliumspiegel wurde in unserer Arbeit herausgestellt. Die intravenöse Verabreichung dieses Hormons in Konzentrationen, wie sie STRUCK und ALLISON beim Menschen gemessen haben, verursachen in jedem Fall eine deutliche Hypokaliämie. Die Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit den Resultaten, die DEAR (17) und kürzlich auch BOLTE (8) bei intravenöser Insulinbehandlung erzielt haben. Klinisch wird die Wirkung des Insulins auf den Serumkaliumspiegel längst bei der Behandlung des Koma Diabetikums berücksichtigt.

Es besteht eine zeitliche Diskrepanz zwischen einer experimentellen insulinbedingten Hypokaliämie und der klinisch beobachteten Hypokaliämie, die nach Angaben verschiedener Autoren zwischen zwei (66) und sechs Stunden (5) oder gar erst am zweiten Tag (63) nach Beendigung des Bypass' ihr Maximum erreicht. Möglicherweise muß dieses Mißverhältnis mit einer durch hypotherme Perfusionsbedingungen verzögerten Insulinausschüttung oder auch einer Sekretionshemmung dieses Hormons durch die während der extrakorporalen Zirkulation bis zu 10 bis 30-fach erhöhten Catecholaminausschüttung (94, 83) erklärt werden. Diese adrenergische Wirkung wurde von COORE und RANDLE (16) in vitro und später von PORTE (70) in vivo nachgewiesen und könnte ausreichend die Ansicht von MANDELBAUM (57) erklären, der bei halbstündlichen Messungen keinen Insulinanstieg im unmittelbaren Anschluß an Herzoperationen gefunden hat. Will man den Zeitpunkt postperfusioneller Insulinveränderungen erfassen, sind ständige Messungen in noch kürzeren Intervallen über einen längeren Beobachtungszeitraum erforderlich. Eine frühpostoperative Hypokaliämie kann jedenfalls mit einer Hyperinsulinämie nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen erklärt werden.

4.3. Über die Auswirkungen einer Glukosebelastung.

Die vielfach vertretene Meinung oder Vermutung, daß neben den schon erwähnten Ursachen für eine Hyperinsulinämie - eine vorübergehende Hyperkaliämie infolge von Succinylcholin oder lokaler Azidose - in erster Linie die Hyperglykämie verantwortlich ist (18, 36, 91), konnten wir nicht uneingeschränkt bestätigen.

Die Glukosebelastungen in der Gruppe I führten zwar zu einem merklichen Insulinanstieg, jedoch in keinem Fall nur annähernd zu Konzentrationen dieses Hormons, wie sie STRUCK und ALLISON (2) gemessen haben, und wie sie zur Erzeugung einer Hypokaliämie notwendig sind. Schon SERRANO RIOS (81)

wies darauf hin, daß bereits Hyperglykämien geringen Ausmaßes einen Insulinstieg verursachen, jedoch kein quantitativer, linearer Bezug zwischen diesen Größen besteht. Offensichtlich fehlt dem Inselapparat die notwendige Sensibilität, um auf unphysiologisch extreme Glukosereize zu reagieren. Setzt man die senkende Wirkung des Insulins auf den extrazellulären Kaliumspiegel voraus, so wird diese Aussage gestützt durch die Erfahrung von STRUCK (90), daß bei zwei Patientenkollektiven mit unterschiedlicher Glukosebelastung während der extrakorporalen Zirkulation, entsprechend mittleren Blutzuckerkonzentrationen von 950 mg% beziehungsweise 750 mg%, kein Unterschied in der Abnahme des Plasmakaliums auftritt. In ähnlichem Sinne sind Ergebnisse von LAMBERT (50) zu deuten, der in vitro beim Rattenpankreas auf starke Glukosereize zwar eine signifikante, jedoch insgesamt nur geringe Erhöhung der Insulinfreisetzung beobachtete, die erst durch Veränderung anderer Parameter (Coffein) erhöht werden konnte.

Gegen eine allein durch die Glukose induzierte Hyperinsulinämie spricht fernerhin die Tatsache, daß STRUCK u.a. (91) auch bei Verwendung von Mannitlösung als Füllmedium der Herz-Lungen-Maschine einen Hyperinsulinismus mit Hypokaliämie nachweisen konnte. Erfahrungen anderer Autoren mit den verschiedensten Verdünnungsmedien (vergl. Seite 2) widersprechen dem keineswegs. Wenngleich bei diesen Untersuchungen keine beweisenden Insulinmessungen vorliegen, könnte auch hier dem Insulin die entscheidende Bedeutung für die allgemein beobachtete Hypokaliämie zukommen.

4.4. Bedeutung einer Pankreashypoxie für Insulin- und Elektrolytspiegel im Plasma.

Mit der notwendigen Einschränkung der Bedeutung der Glukose für den nachweisbaren Hyperinsulinismus und der sich daraus ergebenden Hypokaliämie, stellt sich die Frage nach

der möglichen Beeinflussung der Insulinsekretion durch eine mehr oder weniger schlechte Perfusion des Pankreas während der extrakorporalen Zirkulation.

Selbst bei einer nicht immer zu erreichenden optimalen Durchflußgeschwindigkeit muß eine mangelhafte Perfusion des gesamten Splanchnikusgefäßbettes angenommen werden (9, 27). Selbst wenn MANDELBAUM (58) während eines extrakorporalen Kreislaufs beim Hund keine Veränderungen des Pankreasblutflusses feststellen konnte, so muß bei erwiesener Minderdurchblutung der Leber (3, 11) doch angenommen werden, daß auch das Pankreas einer temporären Hypoxie ausgesetzt ist. Bei der Leber konnte I. PICHELMAYR (69) eine Durchblutungsminderung bis auf 25 % des Ausgangswertes nachweisen. Als ein deutliches Indiz für die mangelnde Pankreasdurchblutung während der extrakorporalen Zirkulation kann auch die nach dem Glukosereiz erst verzögert einsetzende Insulinsekretion aufgefaßt werden (90).

Die Wirkung einer vorübergehenden Pankreasischämie, die wir durch Drosselung der arteriellen Zuflüsse zu erreichen suchten, ist eindeutig. Es werden im Anschluß an die Revaskularisation so hohe Insulinkonzentrationen gemessen (Abb. 4), die keineswegs allein durch die vorhergehende Glukoseinfusion verursacht sein können. Vielmehr muß man an eine der Hypoxie folgenden reaktiven Insulinausschüttung denken, wie sie vergleichbar auch nach einem hämorrhagischen Schock von BINDER (7) und auch von SCHULTIS (78) nachgewiesen wurde.

Im Zusammenhang mit den hohen Insulinkonzentrationen war in dieser Versuchsgruppe, in der eine temporäre Pankreashypoxie experimentell herbeigeführt wurde, die Entwicklung einer Hypokaliämie erwartet worden. Daß sich der Kaliumabfall in zwei Phasen trennen läßt (siehe unter 3.3.2.), erklären wir wie ALLISON (2) zum einen mit der Hämodilution, und zum anderen mit dem Einfluß des Hyperinsulinismus.

Anders das Verhalten des Plasmanatriums. Der steile signifikante Konzentrationsabfall, der nach MÜLLER und LUTZ (66) 83 % des Ausgangswertes erreicht, muß in Übereinstimmung mit diesen Autoren allein der Blutverdünnung zugeschrieben werden, da bereits eine Erholung einsetzt, während sich der Einfluß des Insulins auf den Kaliumspiegel noch nicht andeutet.

4.5. Veränderungen der intrazellulären Elektrolytkonzentrationen während einer insulinbedingten Hypokaliämie.

Die Notwendigkeit der intrazellulären Elektrolytbestimmungen ergibt sich aus der Erfordernis neben der meist üblichen bisherigen Diagnostik, die nur Störungen der Bilanz erfaßte, auch pathologische Verschiebungen zwischen Extra- und Intrazellulärraum zu diagnostizieren. Ohne Zweifel handelt es sich bei der hier besprochenen Problematik einer insulinbedingten Hypokaliämie nach Operationen mit einer extrakorporalen Zirkulation nicht um Bilanzstörungen. Übereinstimmend äußern verschiedene Autoren (siehe unter 4.1.) die Überzeugung, daß der renale Verlust von Kalium während und nach der Operation das entstehende extrazelluläre Defizit nicht erklären können.

Schließt man eine Sequestrierung größerer Kaliummengen im Magen-Darm Trakt aus, bleibt lediglich die Möglichkeit der Einschleusung von Kalium in den Intrazellulärraum (93, 59, 44). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß der Intrazellulärraum nicht als ein einheitliches Ganzes aufgefaßt werden kann, sondern aus verschiedenen Funktionsräumen besteht (85). Indem wir die Elektrolytkonzentrationen in mehreren Geweben gemessen haben, versuchten wir dem Rechnung zu tragen. Bei nur zwei Gewebsentnahmen pro Versuch waren wir uns dabei durchaus bewußt, das Ausmaß der Elektrolytverschiebung jeweils nur zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erfassen.

Einen intrazellulären Kaliumanstieg konnten wir in allen Versuchsgruppen, in denen ein hoher Insulinspiegel eine Hypokaliämie bedingte, sowohl in Leber, Muskel und Erythrozyten nicht aber in Dünn- und Dickdarmgewebe messen. Offensichtlich spielt auch hier das Insulin für die Kaliumeinschleusung die beherrschende Rolle (42, 55, 96). Unsere Untersuchungen stimmen gänzlich mit den Erkenntnissen von BOLTE und LÜDERITZ (8) überein, die während einer intravenösen Insulinbehandlung eine Umverteilung von Kalium aus dem Extrazellulärraum in das Zellinnere beobachten, ohne daß ein Gesamtkaliumdefizit vorzuliegen braucht. Speziell für die Leber konnten KESTENS und LAMBOTTE (41) durch Versuche am isolierten Organ die Wirkung des Insulins auf eine Kaliumeinschleusung beweisen. Inzwischen macht man sich diese Eigenschaft des Insulins längst bei der Behandlung des Herzinfarktes zu Nutzen (62, 84).

Die Ansicht KRÜCK's (48), daß eine Anreicherung von Kalium in der Zelle nur über einen gleichzeitigen Einbau von Glukose als Reaktion auf den Insulinreiz möglich ist, wurde durch die Messung der Gesamtleberglukose in unseren Versuchen nicht widerlegt. Immerhin fanden wir jeweils bei Hyperinsulinämie einen deutlichen Anstieg der Leberglukose, der allerdings nicht statistisch verifizierbar war. BURTON (13) glaubt nicht an einen notwendigen Zusammenhang von Kalium und Glykogeneinlagerung.

Betrachtet man die Befunde verschiedener Autorengruppen zu der Frage des intrazellulären Kaliumanstieges nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation, so stimmen diese in der Überzahl nicht mit unseren Resultaten überein. So geben ADROGUE (1) und SCHMID-MENDE (77) einen Abfall von Kalium im Muskel an, GAY und EBERT (28) im Erythrozyten, und STRUCK und SEBENING (80) sowohl im Muskel als auch im Erythrozyten. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß diese Untersuchungen schlecht mit den hier vorgelegten vergleichbar sind, da die

Entnahmen der Gewebe meist noch vor Operationsende vorgenommen wurden, und damit der Zeitpunkt maximaler Elektrolytveränderungen durchaus verpaßt werden konnte. STRUCK weist darauf hin, daß zum Zeitpunkt der Muskelentnahmen die Hämodilution überwiegt (88). Durch Wassereinlagerung, gemessen am Quotienten aus Trocken- und Feuchtgewicht, können Elektrolytbestimmungen zu dieser Phase verfälscht werden. Zum anderen muß bedacht werden, daß der musculus rectus abdominis, aus dem vorzugsweise die Gewebeproben entnommen werden, als peripherer Muskel auch nach der extrakorporalen Zirkulation noch hypoxisch und damit kaliumarm ist (34).

Lediglich NEVILLE (67) berichtet nach einer Ringer Lactat Perfusion über einen geringfügigen Kaliumkonzentrationsanstieg im Muskel, während BAN (5) diesen auch im Erythrozyten nachweisen konnte.

Zur Beherrschung gefährlicher postoperativer Elektrolytveränderungen, insbesondere der vor allem nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine beobachteten Hypokaliämie, sind Kenntnisse über pathophysiologische Mechanismen unerlässlich. Neben den unter Operationstrauma und Narkose zusammenzufassen- den ursächlichen Faktoren, sind die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation von Bedeutung (Abb. 10). Nach den vorgelegten Untersuchungen ist eine Hyperinsulinämie als Folge einer temporären Pankreashypoxie während der extrakorporalen Zirkulation als Ursache der frühpostoperativen Hypokaliämie wahrscheinlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Durch experimentelle Untersuchungen an 38 Schweinen in 5 Versuchskollektiven wurde versucht, einen Beitrag zur Aufklärung metabolischer Veränderungen bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine zu leisten. Ein besonderes Anliegen lag darin, weitere Ursachen für eine postoperative Hypokaliämie zu eruieren.

Die bei Verwendung des Systems der Hämodilution bei Herz-Lungen-Maschinen-Operationen auftretenden Glukose- oder Mannitbelastungen wurden auf deren Auswirkung hinsichtlich Elektrolytverschiebungen insbesondere in Zusammenhang mit bekannten Insulinkonzentrationsänderungen untersucht.

1. Glukose- oder Mannitinfusionen verursachen bezüglich des Elektrolytstoffwechsels keinerlei unterschiedliche Reaktionen. Die erzielten Konzentrationen dieser Substrate, die denen nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation entsprechen, haben keine Hypokaliämie zur Folge.
2. Zusätzlich zu einer Glukose- beziehungsweise Mannitinfusion intravenös verabreichtes Insulin muß für die in diesen Versuchsgruppen auftretende Hypokaliämie verantwortlich gemacht werden.
3. Im Anschluß an eine experimentelle temporäre Pankreas-hypoxie, wie sie auch bei einer extrakorporalen Zirkulation angenommen werden muß, war nach einem ausgeprägten Insulinanstieg eine statistisch zu sichernde Hypokaliämie nachweisbar. Durch Messung des Serumhämoglobins und Registrierung der Blutgase wurde der Einfluß einer Hämolyse oder Alkalose auf den Serumkaliumspiegel berücksichtigt.

4. In den Fällen einer insulinbedingten Hypokaliämie, sei es nach künstlicher Zufuhr dieses Hormons, oder nach einer vorübergehenden Pankreashypoxie, beobachteten wir intrazellulär einen statistisch zu sichernden Anstieg der Kaliumkonzentrationen in der Leber und im Muskel.

Die erhobenen Befunde wurden in Zusammenhang mit Ursachen einer postoperativen Hypokaliämie bei Herz-Lungen-Maschinen-Operationen diskutiert.

6. L I T E R A T U R

- 1) ADROGUE, H.J., N. VEVATI, C.W. OBRUTSKY, M. ROSENBERG, A.J. RONCORONI,
Potassium disturbances in open heart surgery.
Medicina Vol XXXI-No 1 (1971) 13
- 2) ALLISON, S.P.,
Changes in insulin secretion during open heart surgery.
Brit. J. Anaesth. 43 (1971) 138
- 3) ANDERSEN, M.N., B. NORBERG, A. SENNING,
Studies of liver function during extracorporeal circulation with low flow rate.
Ann. Surg. 153 (1961) 397
- 4) ASTRUP, P.,
Ultra-Mikromethoden zur Bestimmung von pH, pCO_2 und Standardbikarbonat im Kapillarblut.
Ciba Foundation Research (1959)
- 5) BAN, T., N. TATSUTA, J. KAWAI, K. NOGUCHI, K. TATEMACHI,
Klinische Studien des extrakorporalen Kreislaufs mit verstärkter Hämodilution. I Mitteilung: Über Elektrolytveränderungen.
Thoraxchirurgie 18 (1970) 253
- 6) BARNARD, M.S., S.J. SAUNDERS, L. EALES,
Hypocalcemia during extracorporeal circulation.
Lancet 1: 240 (1966)
- 7) BINDER, P.S., C.A. HEISKELL, J.R. ADAMS,
Pancreatic function after normothermic ischemia. I: In vivo ischemia.
Amer. J. Surg. 120 (1970) 687
- 8) BOLTE, H.D., B. LÜDERITZ, G. RIEKER,
Der allgemeine Kaliummangel.
Klin. Wschr. 49 (1971) 306
- 9) BORST, H.G.,
Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie. II: Zur Frage der adäquaten Perfusion in Hypothermie.
Langebecks Arch. klin. Chir. 303 (1963) 380

- 10) BRENDDEL, W., C. MÜLLER, H.J. REULEN, K. MESSMER,
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
Pflügers Arch. 288 (1966) 220
- 11) BUETTNER, L.E., R.O. RUSSEL, W.F. HOLDEFER, C.H. LUPTON,
Pathological findings in experimental extracorporeal
circulation utilizing two pump-oxygenator systems.
Amer. J. med. Sci. 254 (1967) 438
- 12) BURCK, H.C.,
Veraschungsmethode zur flammenphotometrischen Bestimmung
von Gewebsnatrium und Kalium.
Klin. Wschr. 39 (1961) 751
- 13) BURTON, S.D., C.E. MONDON, T. ISHIDA,
Dissociation of potassium and glucose efflux in isolated
rat liver.
Amer. J. Physiol. 2 (1967) 261
- 14) CLARKE, A.D., P.W. JACKSON,
Postoperative care of patients undergoing cardiopulmonary
bypass.
Brit. J. Anaesth. 43 (1971) 248
- 15) COOLEY, D.A., A.C. BEALL, P. GRONDIN,
Open-heart operations with disposable oxygenators,
5 percent dextrose prime and normothermia.
Aurg. 52 (1962) 713
- 16) COORE, H.G., P.J. RANDLE,
Regulation of insulin secretion studied with pieces
of rabbit pancreas incubated in vitro.
- 17) DEAR, H.D., C.R. BUNCHER,
Changes in electrocardiogram and serum potassium values
following glucose ingestion. The Archives of Internal
Medicine 124 (1969)
- 18) DeWALL, R.A., R.C. LILLEHEI, R.D. SELLERS,
Hemodilution perfusions for open heart surgery use of
five percent dextrose in water for the priming volume.
New. Eng. J. Med. 266 (1962) 1078
- 19) DIETER, R.A., W.E. NEVILLE, R. PIFARRE,
Serum electrolyte changes after cardiopulmonary bypass
with ringer's lactate solution used for hemodilution.
J. thor. cardiovasc. Surg. 59 (1970) 168

- 20) EBERT, P.A., J.R. JUDE, R.A. GAERTNER,
Persistent hypokalemia following open-heart surgery.
Circulation (Suppl. I) 31 (1965) 137
- 21) EBERT, P.A.,
Relationship of myocardial potassium content and atrial
fibrillation
Circulation (Supp. II) 51 (1970) 137
- 22) FAWCETT, J.K., J.E. SCOTT,
J. clin. Path. 13 (1960) 156
- 23) FLEMMING, R.J., W.G. YUONG,
Metabolic effects of mechanical ventilation and respira-
tory alkalosis in postoperative patients.
Surgery 56 (1964) 36
- 24) FLETCHER, G.F., J.W. HURST, R.C. SCHLANT,
Electrocardiographic changes in severe hypokalemia.
Amer. J. Cardio. 20 (1967) 628
- 25) FRIEDRICH, G.,
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen
Forschung.
Dtsch. Gesundh. Wes. 23 (1968) 1143
- 26) FROHNERT, P.P., E.R. GIULIANI,
Statistical investigation of correlations between serum
potassium levels and ECG findings in patients on inter-
mittent hemodialysis therapy
Circulation Vol. XLI (1970) 667
- 27) GALETTI, P.M., G.A. BRECHER,
Heart-lung bypass.
Grune and Stratton, New York, London 1962
- 28) GAY, W.A., P.A. EBERT,
Red blood cell potassium exchange during hemodilution
perfusion.
Surg. Forum 19 (1968) 138
- 29) GERLACH, U., E. SCHÜRMEYER,
Enzymaktivität im Gewebe bei experimenteller Nierenschä-
digung.
Z. ges. exp. Med. 132 (1960) 413

- 30) GIBBON, J.H.,
Application of a mechanical heart and lung apparatus
to cardiac surgery.
Minnesota Med. 37 (1954) 171
- 31) GLEICHMANN, U., B. BOSTROEM, H. KREUZER, B. LÖHR,
Sek. Aldosteronismus nach Operationen mit der HLM und
seine Beeinflussung durch Aldactone.
Anaesthesist 14 (1965) 355
- 32) GOSWAMI, P.,
Biochemical changes in open heart surgery.
Indian J. Med. Sc. 20 (1966) 206
- 33) GRODSKY, G.M., L.L. BENETT,
Effect of glucose "pulse" glucagon, and the cations Ca^{++} ,
 Mg^{++} , and K^+ on insulin secretion in vitro.
J. Clin. Invest. 45 (1966) 1018
- 34) HAGBERG, S., H. HAIJAMAE, H. RÖCKERT,
Shock reactions in skeletal muscle.
Acta Chir. Scand. 133 (1967) 265
- 35) HALES, C.N., P.J. RANDLE,
Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88 (1963) 137
- 36) HERMANSEN, L., E.D. PRUETT, J.B. OSNES, F.A. GIERE,
Blood glucose and plasma insulin in response to maximal
exercise and glucose infusion.
J. appl. Physiol. 29 (1970) 13
- 37) HERRMANN, R., C.J. ALKEMADE,
Flammenphotometrie.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)
- 38) HOFFMEISTER, H.E.,
Über die Wirkung von Aldadiene-Kalium in der Herz- und
Gefäßchirurgie.
in E.S. BÜCHERL u.a., Postoperative Störungen des Elek-
trolyt- und Wasserhaushaltes.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart.-N.Y. (1968)
- 39) HUNTER, F.T., M. GROVE-RASMUSSEN, L. SOUTTER,
A spectrophotometric method for quantitating hemoglobin
in plasma or serum.

- 40) KARMEN, A., J.F. WROBLEWSKI, J.S. LADUE,
Transaminase activity in human blood.
j. clin. Invest. 34 (1955) 126
- 41) KESTENS, P.J., J.J. HAXHE, L. LAMBOTTE, C. LAMBOTTE,
The effect of insulin on the uptake of potassium and
phosphate by the isolated perfused canine liver.
Metabolism 12 (1963) 941
- 42) KESTENS, P.J.,
La perfusion du foie isole.
Editions Arscia Bruxelles 1964
- 43) KESTON, A.,
Abstracts of papers, 129th meeting Amer. Chem. Soc.
(1956)
- 44) KIRSH, M.M., J. MORALES, D.R. KAHN, O. GABO, W.Y. MOORES,
J.H. DUFEK, H. SLOAN, A. ARBOR,
Effect of extracorporeal circulation on total body
potassium.
Arch. Surg. Vol. 101 (1970) 500
- 45) KLUPP, H., O. KRAUPP, N. HONETZ, W. KOBINGER, M. LOUDON,
Über die Freisetzung von Kalium aus der Muskulatur unter
der Einwirkung einiger Muskelrelaxantien.
Arch. internat. Pharmacodynamie 98 (1954) 340
- 46) KOCZOREK, K.H., M.v. BUBNOFF, G. RIECKER,
Acidose und Aldosteron.
Klin. Wschr. 40 (1962) 123
- 47) KROHN, B.G., R.R. URGAHART, O. MAGIDSON, H.K. TSUI,
J.V. REDINGTON, J.H. KAY,
Metabolic alkalosis following heart surgery.
J. Thor. and Cardvas. Surg. 56 (1968) 732
- 48) KRÜCK, F.,
Iatrogene Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.
Med. Welt 18 (1967) 856
- 49) KÜHNS, K., R. ALBRECHT,
Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Digitalis-
überempfindlichkeit.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 22 (1956) 318
- 50) LAMBERT, A.E., A. JUNOD,
Organ culture of fetal rat pancreas. I: insulin release
induced by coffeine and by sugars and some derivatives.
Biochem. Biophys. Acta 184 (1969) 529

- 51) LILLEHEI, R.A.,
Hypotention and low out syndrome following cardio-
pulmonary bypass.
Norman Cardiac Surgery 1967
- 52) LINDBERG, C.A., V.P. PERRY, T.J. MALININ, G.H. MOUER,
An apparatur for the pulsating perfusion of whole organs.
Cryobiology 3 (1966) 252
- 53) LITWAK, R.S.,
A survey of progress and problems in surgery of the heart.
Amer. J. Surg. 118 (1969) 391
- 54) LOCKEY, E., D.N. ROSS, D.B. LONGMOORE, M.F. STURRIDGE,
Potassium and open heart surgery.
Lancet 1: (1966) 671
- 55) LOSERT, W.,
Beziehungen zwischen Elektrolythaushalt und Kohlenhydrat-
stoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1723
- 56) LUNDSGAARD-HANSEN, P.,
Sauerstoffversorgung und Säure-Basen Haushalt in tiefer
Hypothermie.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1966
- 57) MANDELBAUM, J., C.R. MORGAN,
Effect of extracorporeal circulation upon insulin.
J. thor. cardiovasc. Surg. 55 (1968) 526
- 58) MANDELBAUM, J., C.R. MORGAN,
Pancreatic blood flow and its relationship to insulin
secretion during ECC.
Annals of Surgery Vol. 170 (1969) 753
- 59) MARCIAL, M.B., R.C. VEDOYA, E.F. ZERBINI,
Potassium in cardiac surgery with extracorporeal per-
fusion.
Amer. J. Cardiol. 23 (1969) 400
- 60) MELANI, F.,
Das immunologisch meßbare Insulin im Blut.
Habilitationsschrift Univ. Ulm 1968
- 61) MENDLER,
persönliche Mitteilung

- 62) MITTRA, B.,
Potassium, glucose and insulin in treatment of myocardial infarction.
Brit. Heart J. 29 (1967) 616
- 63) MOFFIT, E.A., F.T. MAHER, J.W. KIRKLIN,
Effect of cardiopulmonary bypass and hemodilution on some constituents of blood.
Canad. Anaesth. Soc. J. 12 (1965) 458
- 64) MOORE, F.D., K.H. OLESON, J.D. McMURREY, H.V. PARKER,
M.R. BELL, C.M. BOYDEN,
The body cell mass and its supporting environment body composition in health and disease
Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London 1963
- 65) MOORE, F.D., E.A. BOLING, H.B. DITMORE, J.E. SICULA,
A.E. TETERICK, S.J. ELLISON, M.R. BALL,
Body sodium and potassium. V: The relationship of alkalosis potassium deficiency and surgical stress to acute hypokalemia in man.
Metabolism. 4 (1955) 379
- 66) MÜLLER, C.H., H. LUTZ, W. SCHMITZ, F. REISS,
Elektrolytveränderungen bei Herzoperationen mit Eigenblutverdünnungsperfusion.
Thoraxchirurgie 16 (1968) 265
- 67) NEVILLE, W.E., P.J. TALSO,
Post-perfusion compartmental fluid alterations.
Surg. 63 (1968) 220
- 68) OELERT, H.D., D. DRAGOJEVIC, K. LEITZ,
Extrakorporale Zirkulation mit dextranhaltiger Perfusionslösung in der Herz-Lungen Maschine.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 392
- 69) PICHLMAYR, I.,
Über den Einfluß verschiedener Narkosearten auf Durchblutung und Funktion der Leber sowie die Durchblutung der Hirnrinde.
Habilitation München 1967
- 70) PORTE, D.J., A. GRABER,
• The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man.
J. of clin. Invest. 45 (1966) 228

- 71) RIECKER, G.,
Über den intrazellulären Wasser- und Elektrolytstoff-
wechsel. Untersuchungen am Erythrozyten.
Klin. Wschr. 35 (1957) 1158
- 72) RITTENHOUSE, E.A., H. MOHRI, K.A. MERENDINO,
Studies of carbohydrate metabolism and serum electrolytes
during surface induced deep hypothermia with prolonged
circulatory occlusion. Surg. 67 (1970) 995
- 73) SACHS, L.,
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin- Heidelberg- New York 1972, 242-244
- 74) SAHYUN, M.,
The determination of glycogen.
J. bio. chem. 103 (1963) 203
- 75) SCHAUDIG, A.,
Zur Frage des extrakorporalen Kreislaufs mit Blutverdünnung
Langenbeck Arch. Klin. Chir. 308 (1964) 631
- 76) SCHMIDT, E.,
in H.U. BERGMAYER: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie Weinheim, Bd. I (1970) 607
- 77) SCHMID-MENDE, M.,
Elektrolyt-, Flüssigkeitshaushalt u.s.w. im Zusammenhang
mit der extrakorporalen Zirkulation.
Thoraxchirurgie 9 (1961) 90
- 78) SCHULTIS, K., F.X. SAILER, C.A. GESER, E. SCHLEIFER,
Zum Verhalten von Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fett-
stoffwechsels im Lebervenenblut und Bedingungen des be-
handelten und unbehandelten haemorrhagischen Schock beim
Hund.
in K. HORATZ, Leber und Pankreasschäden durch Schock und
Narkose. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 79) SCHWARZBACK, W.,
Beziehungen zwischen extrazellulären Kaliumkonzentrationen
elektrokardiographischen Erregungsablauf und kardialer
Leistungsfähigkeit.
Arch. Kreislauff. 63 (1970) 123
- 80) SEBENING, F., E. STRUCK, B. REYMANN,
Kaliumsubstitution durch K-Lactat oder Aspartat bei
Operationen mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine.
Arzneimittelf. 18 (1968) 347

- 81) SERRANO-RIOA, M., F. RAMOS, J.L. RODRIGUES-MINON,
F. VIVANCO,
Studies in prediabetes insulin response to oral glucose,
intravenous glucose infusion in genetic prediabetics.
Diabetologia 6 (1970) 392
- 82) SIGGAARD-ANDERSON, O., K. ENGEL,
A new acid-base nomogram.
Scand. J. clin. lab. Invest. 12 (1960) 177
- 83) SHARMA, B., P.A. MAJID, B.C. PAKRASHI, J.R.W. DYKES,
Insulin secretion in heart failure.
Brit. med. J. 2 (1970) 396
- 84) SODI-PALARES, D., A. BISTENI, G.A. MEDRANO, M.R. TESTELLI,
Polarizing treatment of acute myocardial infarction:
Possibility of its use other cardiovascular conditions.
Dis. Chest. 43 (1963) 424
- 85) STAIB, I., W. JUDT,
Beitrag zur Elektrolytbestimmung im Gewebe.
Ztsch. prakt. Anästh. 5 (1968) 379
- 86) STREMMEL, W., B.v. HUNDELSHAUSEN,
Tierexperimentelle Untersuchungen zur katecholaminindu-
zierten Kohlenhydratstoffwechselstörung nach Operations-
stress.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1972
- 87) STRUCK, E., J. ASHMORE, O. WIELAND,
Pyruvatcarboxylase-Aktivität und Glukoseneubildung in
der isoliert perfundierten Rattenleber.
Enzym. biol. clin. 7 (1966) 38
- 88) STRUCK, E., H. MEISNER, B. REYMANN, H. SCHAUDIG,
F. SEBENING,
Zur Blutvolumenbestimmung mit J^{131} -Albumin bei der
Korrektur von Herzfehlern im extrakorporalen Kreislauf.
Arch. klin. Chir. 322 (1968) 678
- 89) STRUCK, E., H. MEISNER, B. REYMANN, P. SCHMID-HABELMANN,
F. SEBENING,
Störungen des Elektrolytstoffwechsels durch extrakorpo-
rale Zirkulation und deren Behandlung.
Arzneimittelf. 19 (1969) 113
- 90) STRUCK, E., P. BOTTERMANN, F. SEBENING,
Die isotone Glukoselösung als Verdünnungsflüssigkeit
bei extrakorporaler Zirkulation.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 388

- 91) STRUCK, E., P. BOTTERMANN, F. SEBENING,
The metabolic response to perfusion with isotonic glucose
in open-heart surgery.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 631
- 92) STRUCK, E., F. SEBENING,
Störungen des Kalium-Natrium Stoffwechsels durch extra-
korporale Zirkulation mit Blutverdünnung und ihre Be-
handlung mit Kalium-Magnesium-Aspartat.
Kalium-Magnesium-Aspartat R. DUDZIAK
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1970
- 93) STRUNIN, L., E.J.M. WEAVER, B.R. SIMPSON, R.M. ELLIS,
J.L. MONRO, B.J. BOUCHER,
Hyperinsulinämia a possible cause of potassium shifts
associated with cardiopulmonary bypass.
Brit. J. Surg. 56 (1969) 631
- 94) STURM, A.J.,
Das Verhalten der Catecholamine bei Operationen mit Hilfe
des extrakorporalen Kreislaufs.
Klin. Wschr. 41 (1963) 988
- 95) SURAWICZ, B.,
Role of electrolytes in the etiology and management of
cardiac arrhythmia.
Progr. Cardiovas. Dis. 8 (1966) 364
- 96) SURAWICZ, B., A.S. KUNIN,
Effects of hemodialysis and of glucose-insulin adminis-
tration on potassium and on the electrocardiogram.
Circulat. Res. 12 (1963) 145
- 97) TAGGERT, P., J.D.H. SLATER,
Significance of potassium in genesis of arrhythmias in
induced ischemia.
Brit. Med. J. 4 (1971) 195
- 98) TREDE, M.,
Das Perfusat im extrakorporalen Kreislauf.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 379
- 99) TSUTOMU, O., T. TAKZAWA,
Effects of halothana anesthesia and surgery on human
growth hormone and insulin levels in plasma.
Brit. J. Anaesth. (1971) 573
- 100) TSUTSUMI, E., K. TAKANO, H. SUZUKI, C.T. HWANG,
Determination of denatured protein in plasma after long
term extracorporeal perfusion.
Tohoku J. exp. Med. 101 (1970) 216

- 101) WALDHAUSER, J.A., C.R. LOMBARDO, J.A. McFARLAND,
W.P. CORNELL, A.G. MORROW,
Studies of hepatic blood flow and oxygen consumption
during total cardiopulmonary bypass.
Surgery 46 (1959) 1118
- 102) WERNER, W., H.G. REY, H. WIELINGER,
Z. analyt. chem. 252 (1970) 224
- 103) WOLTER, H.H., W. SCHMITZ,
Herzstörungen nach Operationen in extrakorporaler Zirkulation.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 442
- 104) WROBLEWSKI, F., J.S. LaDUE,
Lactic dehydrogenase activity in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90 (1955) 210
- 105) WROBLEWSKI, F., J.S. LaDUE,
Serum glutamic pyrovic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91 (1956) 569

Lebenslauf

Als dritter Sohn der Eheleute Erich Lipphardt und Elisabeth, geb. Padberg, wurde ich am 15. Dezember 1944 in Remscheid geboren.

Nach dem Besuch der Grundschulen in Remscheid-Lennep und Dortmund-Löttringhausen bestand ich im Frühjahr 1956 die Aufnahmeprüfung am Städtischen Gymnasium in Witten/Ruhr. Bedingt durch einen Wohnungswechsel nach Holzwickede, wo mein Vater einen Industriebetrieb aufbaute, besuchte ich seit 1960 das neusprachliche Gymnasium in Unna/Westf.. Meine Reifeprüfung bestand ich 1966 als Heimschüler am naturwissenschaftlichen Gymnasium in Brückenau/Rhön, das ich seit 1963 auf Wunsch meines Vaters besuchte.

Im Herbst 1966 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung und dem klinischen Studium legte ich dort am 16. August 1973 die ärztliche Prüfung mit dem Gesamturteil sehr gut ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit an der Chirurgischen- und Medizinischen Universitätsklinik in Marburg erhielt ich am 3. Oktober 1974 die Approbation als Arzt.

Herrn Prof. Dr. med. E. Struck danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Anleitungen und Hilfen, sowie für die Übernahme der Vorkorrektur und des Hauptreferates.

Für die großzügige Unterstützung und Gewährung von Arbeitsmaterial bin ich Herrn Prof. Dr. med. H. Hamelmann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg, zu großem Dank verpflichtet.

Allen Mitarbeitern des Labors von Herrn Prof. Dr. med. E. Struck danke ich für die gute Kooperation und Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Bottermann für die Insulinbestimmungen, die an der Medizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt wurden.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren

Berendes, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dölle, Exner,
Friedrich, Ganz, Graul, Hensel, Hardewig, Hamelmann,
Hort, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Koransky, Linne-
weh, Mann, Martini, Nultsch, Nöth, Petry, Pots, Reim,
Rodeck, Rohen, Seidel, Siegert, Schleyer, Straub, Strohmeyer,
Stuke, Walcher, Wendt, Zilliken.

